

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE  
Faculté des sciences appliquées

**RELATION ENTRE L'ALUMINIUM DANS L'EAU POTABLE  
ET LA MALADIE D'ALZHEIMER**

Maîtrise en environnement

---

Eugène LUMBALA YAMUKEKA

Sherbrooke (Québec), CANADA

Août 1996

## IDENTIFICATION SIGNALÉTIQUE

**TITRE DE L'ESSAI :** Lien entre l'aluminium de l'eau potable et la maladie d'Alzheimer

**AUTEUR :** Eugène LUMBALA YAMUKEKA

**GRADE POSTULÉ :** Maîtrise en environnement

**INSTITUTION :** Université de Sherbrooke

**DATE DE DÉPÔT :** Août 1996

**MOTS-CLÉ :** Aluminium - alun - eau potable - épidémiologie - neurotoxicité - maladie d'Alzheimer - traitement d'eau.

### **RÉSUMÉ :**

L'aluminium se prête à une vaste gamme d'utilisations, notamment comme coagulant dans les procédés de traitement d'eau. Ces dernières années, le public s'est inquiété des répercussions négatives que pourrait avoir sur la santé humaine l'aluminium présent dans l'eau potable.

Existe-t-il un lien entre l'aluminium de l'eau potable et cette maladie dégénérative du cerveau qu'est la maladie d'Alzheimer? De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence une corrélation positive concernant ce lien, sans qu'on puisse pour autant prouver la relation causale. De plus, les éléments de preuve ne sont pas toujours convergents. Parmi les indications qui laissent croire que l'aluminium ne cause pas la maladie d'Alzheimer figurent l'impossibilité d'induire des changements du même type dans le cerveau d'animaux de laboratoire exposés à l'aluminium, l'absence de changements de type Alzheimer dans le cerveau de patients souffrant d'encéphalopathie des dialysés et, dans certaines études, l'absence d'une accumulation d'aluminium dans les tissus cérébraux de personnes atteintes de la maladie. Le monde scientifique commence à croire qu'il existe plutôt des interactions complexes au sein desquelles l'aluminium ne serait qu'un facteur parmi tant d'autres.

Dans l'état actuel des connaissances, le lien entre l'aluminium de l'eau potable et la maladie d'Alzheimer est loin d'être probant, mais on ne peut pas exclure la possibilité qu'un tel lien existe. C'est pourquoi des mesures préventives sont envisagées telles que la réduction de la quantité d'aluminium résiduel dans l'eau potable ou le remplacement de l'alun par d'autres coagulants : le chlorure ferrique, le poly-aluminium sulfate, le *Moringa oleifera*. Mais ces produits sont en général plus coûteux, exigent des installations supplémentaires et ont d'éventuelles incidences sur la santé et sur l'environnement.

## SOMMAIRE

Après l'oxygène et le silicium, l'aluminium est le plus important élément de la croûte terrestre dont il constitue 8 % de la masse. Il est omniprésent dans l'eau, le sol et l'air.

Parmi plusieurs autres usages variés, ce métal est utilisé, sous forme de sel (sulfate d'aluminium ou alun), comme coagulant dans le traitement des eaux naturelles. Ceci résulte bien souvent en un apport non négligeable d'aluminium résiduel dans l'eau traitée. Ces «fuites» en aluminium dépendent à la fois des caractéristiques intrinsèques de l'eau et des facteurs climatiques. Ainsi, les concentrations d'aluminium dans l'eau potable peuvent varier entre 0.001 et 120 mg/L ou plus, suivant le lieu.

Toute personne adulte consomme entre 30 et 50 mg d'aluminium par jour. Les sources les plus importantes d'aluminium en solution qui ont, jusqu'ici, retenu l'attention sont l'eau potable et les liquides de perfusion. L'aluminium pénètre dans le corps de différentes manières : surtout par voie buccale ou par inhalation. Normalement, cet élément est excrété par le rein. En cas d'absorption importante et prolongée, l'aluminium se concentre préférentiellement dans certains organes, dont les principaux sont le foie et le cerveau. Son accumulation peut alors être à l'origine de troubles divers.

Autrefois considéré comme anodin et sans danger, l'aluminium est aujourd'hui incriminé dans plusieurs affections neurologiques et mentales dont la maladie d'Alzheimer. En effet, il a été trouvé un taux anormalement élevé d'aluminium dans les cerveaux de patients atteints par cette maladie. Des injections intrathécales d'aluminium chez l'animal peuvent être à l'origine de dégénérescences neurofibrillaires. De même, pour les victimes de la démence de dialyse, l'autopsie a révélé une forte accumulation d'aluminium dans le cortex de ces malades.

La maladie d'Alzheimer est devenue un problème majeur de santé pour nos sociétés. Sa prévalence au Canada a été estimée à un peu plus de 5 % de la population âgée de 65 ans et plus. Il s'agit d'une affection neurodégénérative s'exprimant cliniquement par l'apparition progressive de troubles cognitifs pour

aboutir à un état démentiel. Dans le cortex cérébral des alzheimeriens, deux lésions histopathologiques de base sont présentes et signent la maladie : le dépôt de substance amyloïde au sein des plaques séniles (PS) et la dégénérescence neurofibrillaire (DNF). La conjonction de ces deux phénomènes aboutit à la mort cellulaire et à la dépopulation neuronale. Les protéines Tau, éléments constitutifs du cytosquelette, sont directement impliquées dans la genèse de la DNF, puisque leur fonction stabilisatrice du réseau microtubulaire est perturbée. Dans cette affection, une phosphorylation anormale est à l'origine de l'élévation apparente de leur poids moléculaire. Il s'ensuit l'apparition d'un triplet de protéines pathologiques, caractéristique de la maladie d'Alzheimer, dénommé Tau 55, 64, 69. Cette perturbation suscite la formation de paires hélicoïdales de filaments (PHF), signature morphologique de la DNF. Il n'existe actuellement aucun médicament efficace pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Cependant, des recherches encourageantes se poursuivent.

À l'heure actuelle, six études épidémiologiques majeures ont évalué le lien entre l'aluminium de l'eau potable et la maladie d'Alzheimer, avec des résultats peu concluants et contradictoires. Quatre de ces études rendent compte d'une relation positive tandis que deux autres ne peuvent établir d'association significative. Entre-temps, il est bien établi que l'aluminium endommage le cytosquelette des cellules cérébrales. Comme la nourriture contient, en poids, beaucoup plus d'aluminium que l'eau de boisson, alors que c'est justement la relation de cette faible quantité d'aluminium qui est retrouvée, il semble bien que ce soient les formes d'aluminium en solution ou «formes biodisponibles» qui soient vraiment importantes. Ceci est en concordance avec le fait que l'absorption intestinale de cet élément dépend essentiellement de sa fraction ionisée.

Au Canada, en France, en Angleterre comme en Norvège, il a été rapporté que la fréquence de la maladie d'Alzheimer est plus élevée dans les régions où l'eau de boisson est à haute teneur en aluminium. Pour l'Angleterre, par exemple, il ressort que cette fréquence se situe déjà à un niveau élevé pour les plus basses concentrations d'aluminium dans l'eau de consommation. La partie adverse avance que cela peut relever de différentes causes. Ainsi, l'aluminium pourrait ne pas être un facteur étiologique, mais seulement un facteur accélérant. Il est possible, qu'à côté de l'eau, il y ait une autre source générale d'aluminium, qui aurait son importance dans le cas présent : les complexes formés par l'aluminium avec le fluor, ou l'acide citrique, ou le silicium. En effet, il a été rapporté que l'adminis-



tration de fluor augmente l'absorption intestinale de l'aluminium. De même, il a été montré qu'à cause de son pH, l'acide citrique augmente la quantité d'aluminium dans le corps, indépendamment de la quantité ingérée tandis que le silicium a, par contre, un effet protecteur. Ces observations peuvent biaiser les résultats des études épidémiologiques. C'est pourquoi, certains chercheurs supposent que la quantité d'aluminium dans l'eau potable aurait un effet disproportionné sur l'incidence de la maladie d'Alzheimer, par rapport à sa concentration dans la voie gastro-intestinale. Les études épidémiologiques analysées suggèrent donc un lien entre l'aluminium présent dans l'eau potable et cette maladie. Dire que cette relation est causale reste encore à être prouvé par des études plus rigoureuses et plus concluantes, qui expliqueraient le mécanisme de ce lien. En attendant, il existe suffisamment de preuves circonstanciées pour inciter les autorités à prendre des mesures préventives.

Le remplacement des sels d'aluminium par d'autres coagulants chimiques comme le chlorure ferrique, des polymères organiques comme le poly-aluminium sulfate ou des coagulants naturels comme le *Moringa oleifera* est envisagé. Le choix du coagulant repose sur un certain nombre de facteurs interreliés. Les caractéristiques physico-chimiques de l'eau, comme son pH et sa température, sont le principal facteur qui permet de déterminer le type de coagulant qui sera le plus efficace. Chacun de ces coagulants a ses avantages et ses inconvénients. Par exemple, les produits proposés sont en général plus coûteux, exigent des installations supplémentaires de transport, de manutention ou d'entreposage et peuvent être plus dangereux (sauf le *Moringa oleifera*) pour le personnel des usines de traitement.

La confiance entre le producteur d'eau et le public n'est pas au beau fixe. Afin de rétablir une relation positive et solide, il est fortement recommandé au producteur d'eau d'informer le contribuable, dès le début et de façon complète, sur le risque de l'utilisation de l'alun et d'associer la population dans le processus de la prise de décision.

## REMERCIEMENTS

J'aimerais exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, d'une manière ou d'une autre, à l'accomplissement de ce travail.

Je tiens à remercier d'abord Monsieur K. Subba NARASIAH d'avoir accepté de diriger cet essai, malgré ses innombrables activités.

Mes remerciements s'adressent également à la Direction de la Maîtrise en Environnement et au sympathique personnel des différentes bibliothèques de l'Université de Sherbrooke pour leur support technique et leurs encouragements.

Finalement, je voudrais témoigner ma reconnaissance à mon épouse Nyota Tchitala KAMBA, à ma fille Mélisa, et à mes trois garçons : Steven, Rolly et Olivier, pour leur compréhension et leur soutien moral. Que l'aboutissement de ce travail vienne mettre fin à leur immense sacrifice!

## TABLE DES MATIÈRES

	Page
INTRODUCTION.....	1
1. L'ALUMINIUM DANS L'ENVIRONNEMENT.....	4
1.1 Généralités.....	4
1.2 L'aluminium dans les eaux brutes.....	4
1.2.1 Notions générales.....	4
1.2.2 Différentes formes d'aluminium.....	6
1.2.3 Variation des concentrations d'aluminium.....	7
1.3 L'aluminium dans les eaux potables.....	8
1.3.1 Notions générales.....	8
1.3.2 Coagulation.....	8
1.3.3 Présence d'aluminium dans l'eau traitée.....	12
1.3.4 Substitution de l'alun.....	14
1.3.5 Normes.....	14
1.4 Les autres sources d'aluminium.....	15
1.5 Conclusion.....	16
2. LA TOXICITÉ DE L'ALUMINIUM.....	17
2.1 Historique.....	17
2.2 Aluminium en biologie.....	17
2.3 Physiologie.....	19
2.4 Pathologie.....	21
2.5 Conclusion.....	21
3. LA MALADIE D'ALZHEIMER (MA).....	23
3.1 Historique.....	23
3.2 Caractéristiques cliniques.....	25
3.3 Caractéristiques histopathologiques et biochimiques.....	26
3.3.1 La dégénérescence neurofibrillaire.....	27
3.3.2 La plaque sénile.....	28
3.4 Causes.....	32
3.4.1 Hypothèse toxique de l'aluminium.....	32
3.4.2 Hypothèse immunologique.....	33
3.4.3 Hypothèse virale.....	33
3.4.4 Hypothèse génétique.....	33

3.5	Traitement.....	33
3.6	Impact socio-économique.....	35
3.7	Communication avec le public.....	36
3.8	Conclusion.....	37
4.	LA MA EN RELATION AVEC L'ALUMINIUM DE L'EAU POTABLE.....	38
4.1	Études épidémiologiques.....	38
4.1.1	Études I et II.....	39
4.1.2	Étude III.....	41
4.1.3	Étude IV.....	41
4.1.4	Étude V.....	43
4.1.5	Étude VI.....	44
4.2	Conclusion globale.....	45
5.	DISCUSSIONS.....	46
5.1	Objections.....	46
5.2	Réponses : application des critères de causalité de Hill.....	47
5.2.1	Force de l'association.....	47
5.2.2	Constance.....	49
5.2.3	Spécificité.....	49
5.2.4	Séquence temporelle.....	49
5.2.5	Gradient biologique.....	50
5.2.6	Plausibilité biologique.....	50
5.2.7	Cohérence.....	51
5.2.8	Intervention expérimentale.....	51
5.3	Conclusion partielle.....	51
	CONCLUSION.....	53
	RÉFÉRENCES.....	55

## LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1.1 Espèces ioniques et molaires de l'aluminium dans les eaux.....	7
Figure 1.2 Étapes et unités de traitement d'une eau de surface.....	10
Figure 1.3 Solubilité de l'aluminium en fonction du pH dans l'eau distillée tamponnée.....	12
Figure 2.1 Distribution relative des complexes alumino-citrate en fonction du pH.....	19
Figure 2.2 Schéma-résumé de l'absorption de l'aluminium de l'eau potable par le corps humain.....	20
Figure 3.1 L'actrice Rita Hayworth, l'une des personnalités célèbres à avoir été atteintes par la maladie d'Alzheimer.....	23
Figure 3.2 Principales structures intéressées par les lésions de la maladie d'Alzheimer et les symptômes constitutifs de syndrome démentiel dont ces lésions sont responsables.....	27
Figure 3.3 Différence entre un cerveau normal (à gauche) et le cerveau d'un sujet alzheimerien du même âge (à droite).....	29
Figure 3.4 Dégénérescence neurofibrillaire.....	29
Figure 3.5 Plaque sénile.....	30
Figure 3.6 Schéma-résumé de la façon dont débute la maladie d'Alzheimer.....	31
Figure 3.7 Scanner cérébral de deux jumeaux vrais, dont l'un est alzheimerien (à gauche), alors que l'autre (à droite) n'est pas atteint.....	34
Figure 4.1 Modèle de causalité entre une exposition et un indicateur de santé.....	38

## LISTE DES TABLEAUX

Page

Tableau 1.1	Valeurs observées des concentrations d'aluminium dans les eaux brutes (mg/L).....	5
Tableau 1.2	Valeurs observées des concentrations d'aluminium dans les eaux potables (mg/L).....	13
Tableau 1.3	Niveaux guides et concentrations maximales admissibles de différents pays et organismes.....	16
Tableau 2.1	Principales maladies impliquant l'aluminium.....	18
Tableau 3.1	Augmentation projetée des populations alzheimeriennes de quelques pays, 1980-2000.....	35
Tableau 4.1	Risques relatifs de la démence en fonction des concentrations d'aluminium dans l'eau potable.....	40
Tableau 4.2	Risques relatifs (95 % IC) de la MA pour trois groupes de patients en fonction de la concentration d'aluminium dans l'eau potable.....	42
Tableau 4.3	Risques relatifs (95 % IC) pour divers patients (40-64 ans) en fonction de la concentration d'aluminium dans l'eau potable.....	42
Tableau 4.4	Prévalence (%) de la démence en relation avec la concentration d'aluminium dans l'eau potable.....	43
Tableau 4.5	Risques relatifs de la MA pour les alzheimeriens et les témoins assortis en fonction de la concentration d'aluminium dans l'eau potable.....	44
Tableau 4.6	Augmentation du risque relatif en fonction de la précision du diagnostic.....	45

## LISTE DES SYMBOLES

<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>Al</b>	: Aluminium
<b>APP</b>	: Amyloid peptide precursor (Précurseur du peptide amyloïde)
<b>ATP</b>	: Adénosine triphosphate
<b>CEE</b>	: Communauté économique européenne
<b>CMA</b>	: Concentration maximale admissible
<b>Da</b>	: Poids moléculaire
<b>DNF</b>	: Dégénérescence neurofibrillaire
<b>IC</b>	: Intervalle de confiance
<b>MA</b>	: Maladie d'Alzheimer
<b>Mg</b>	: Magnésium
<b>mg/L</b>	: Milligramme par litre
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PS</b>	: Plaque sénile

## LEXIQUE

**AGNOSIE** : Trouble de la reconnaissance des informations sensorielles, dû à une lésion localisée du cortex cérébral, sans atteinte des perceptions élémentaires (Le Petit Larousse, 1995).

**ALZHEIMÉRIEN** : Patient atteint de la maladie d'Alzheimer (Thomas et coll., 1989).

**AMYLOÏDE** : Substance riche en sucres et ressemblant à l'amidon, qui infiltre les tissus au cours de l'amylose (Le Petit Larousse, 1995).

**APHASIE** : Perte de la parole ou de la compréhension du langage à la suite d'une lésion du cortex cérébral (Le Petit Larousse, 1995).

**APRAXIE** : Incapacité d'exécuter des mouvements coordonnés (écriture, marche) sans atteinte de la motricité ni de la sensibilité (Le Petit Larousse, 1995).

**BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE** : Barrière virtuelle séparant la circulation générale des milieux intra-encéphales représentée par les parois des capillaires agissant comme une membrane semi-perméable (Bosisio, 1988).

**BIAIS** : Erreur systématique dans une étude épidémiologique, due au choix inapproprié du modèle (Fratiglioni, 1993).

**CHROMATINE** : Composant du noyau des cellules, qui se condense lors de la division cellulaire pour former les chromosomes (Le Petit Larousse, 1995).

**CORTEX** : Ruban de substance grise, situé à la surface des hémisphères cérébraux et formé par les corps cellulaires des neurones (Le Petit Larousse, 1995).

**CYTOSQUELETTE** : Réseau de filaments protéiniques constituant la charpente interne des cellules et responsable de leurs mouvements (déformation, locomotion, division, transports internes, etc.) (Le Petit Larousse, 1995).

**DÉMENCE PRÉSÉNILE** : Terme se rapportant aux processus démentiels débutant avant 65 ans (Thomas et coll., 1989).



**DÉMENCE SÉNILE** : Terme définissant une détérioration survenant tardivement (après 65 ans), mais sans jamais préjuger de son étiologie qui peut être dégénérative, vasculaire ou procéder d'une autre origine (Thomas et coll., 1989).

**DÉMENCE SÉNILE DE TYPE ALZHEIMER** : Terme définissant les affections démentielles s'accompagnant des mêmes stigmates neuropathologiques que la maladie d'Alzheimer «au sens restreint», mais s'exprimant cliniquement à un âge plus avancé, en pratique après 65 ans. Ce terme exclut donc nettement les démences vasculaires (Thomas et coll., 1989).

**ÉPIDÉMIOLOGIE** : Contrairement à ce que certains pensent encore, l'épidémiologie n'est pas seulement l'étude des maladies infectieuses qui surviennent en excès dans la population. Il s'agit beaucoup plus d'étudier l'ensemble des maladies quant à leurs causes dans cette même population. Dans un contexte particulier de chimie environnementale, il peut s'agir de maladies cardio-vasculaires, cancers, intoxications aiguës, ainsi qu'un grand nombre de phénomènes de santé pour lesquels des indicateurs de santé sont valides et disponibles. L'analyse épidémiologique environnementale consiste donc à démontrer une association de causalité entre une certaine exposition, mesurée par des indicateurs d'exposition, et une certaine maladie, mesurée par des indicateurs de santé (Ouellet, 1992).

**EXPOSITION** : C'est souvent la concentration d'une substance ou d'un groupe de substances naturelles ou synthétiques, déterminée dans divers milieux : eau, air, sol (Ouellet, 1992).

**FACTEUR DE CONFUSION** : Facteur de risque additionnel, associé au facteur à l'étude et à la maladie, à la fois, et susceptible de masquer ou d'amplifier artificiellement l'association existant entre ces derniers (De Wals, 1994).

**FERRITINE** : Protéine riche en fer qui assure le stockage de ce métal dans le foie, la rate et la moelle osseuse (Bosisio, 1988).

**HISTOPATHOLOGIE** : Étude, au microscope, des tissus et des organes malades (Bosisio, 1988).

**INTERVALLE DE CONFIANCE** : Mesure de la précision statistique de l'estimation du risque relatif. L'intervalle de confiance à 90 %, par exemple, nous indique la fourchette de valeurs dans lesquelles tomberaient 90 % des mesures effectuées dans un grand nombre d'échantillons aléatoires. Lorsque l'intervalle de confiance englobe la valeur unitaire, l'hypothèse d'absence d'effet toxique ne peut être écartée. Lorsque le risque relatif lié à l'exposition est supérieur à un et la valeur minimale de l'intervalle de confiance est également supérieure à un, l'hypothèse d'absence d'effet peut être écartée et l'existence d'un réel effet toxique doit être considérée. L'amplitude de l'intervalle de confiance est principalement déterminée par la taille des groupes étudiés. Plus les groupes sont grands, plus l'estimation du risque relatif est précise, plus restreint est l'intervalle et moindre est la chance de se tromper en écartant l'une ou l'autre hypothèse (De Wals, 1994).

**KINASE** : Enzyme qui a pour propriété d'activer une autre enzyme, comme l'entérokinase, la thrombokinas (Le Petit Larousse, 1995).

**MALADIE D'ALZHEIMER «AU SENS LARGE»** : Correspond à un syndrome clinique caractérisé par l'altération progressive et irréversible des fonctions cognitives, accompagné de modifications neuro-histologiques particulières. Cette affection pouvant s'exprimer cliniquement avant ou après 65 ans (Thomas et coll., 1989).

**MALADIE D'ALZHEIMER «AU SENS RESTREINT»** : Définit une démence exclusivement présénile, et s'inscrit dans la perspective historique de la découverte des dégénérescences neurofibrillaires par Alzheimer (Thomas et coll., 1989).

**MICROTUBULES** : Fine structure cytoplasmique constituant une partie du squelette cellulaire et jouant un rôle dans les changements de forme des cellules (Le Petit Larousse, 1995).

**NEURONE** : Cellule différenciée appartenant au système nerveux, comprenant un corps cellulaire et des prolongements (axone et dendrites) et constituant l'unité fonctionnelle du système nerveux (Le Petit Larousse, 1995).

**PATHOGENÈSE** : Étude du mécanisme par lequel des causes pathogènes connues ou inconnues, provoquent une maladie; ce mécanisme lui-même (Le Petit Larousse, 1995).

**PHOSPHORYLATION** : Réaction au cours de laquelle un radical phosphoryle se fixe sur un composé organique (Le Petit Larousse, 1995).

**PUISSANCE STATISTIQUE** : Capacité de mettre en évidence une différence (De Wals, 1994).

**RISQUE** : En épidémiologie, c'est la probabilité de survenue d'un événement fâcheux, chez un individu ou dans une population. Cette probabilité est généralement estimée par référence à la fréquence de cette même pathologie chez des individus ayant des caractéristiques semblables (âge, sexe, ...) et dans des circonstances d'exposition similaires (De Wals, 1994).

**RISQUE RELATIF** : Indice épidémiologique qui se calcule par la fréquence d'une pathologie donnée au sein d'un groupe exposé à un facteur étudié, rapportée à la fréquence de cette même pathologie au sein d'un groupe non exposé. Cet indice vaut 1 si les fréquences sont similaires. Il est supérieur à l'unité si la fréquence de la pathologie est plus élevée dans le groupe exposé (De Wals, 1994).

**TAUX D'INCIDENCE OU DE MORTALITÉ** : Indice épidémiologique représentant le nombre d'événements (nouveau cas de maladie ou décès) qui survient dans une population donnée, durant une période déterminée. Il s'agit d'une mesure de flux (De Wals, 1994).

**TAUX DE PRÉVALENCE** : Indice épidémiologique représentant le nombre de cas d'une maladie donnée, existant dans une population déterminée, à un moment donné. Ce taux est généralement exprimé par unité de population, multiple de 10 (De Wals, 1994).

**VARIABLES DE CONFUSION** : Variables démographiques ou variables d'exposition, autres que celles faisant partie de l'hypothèse centrale de l'étude, mais pouvant cependant modifier ou interagir avec les relations de causalité qui seront établies au moment de l'analyse finale des données. Les variables de confusion peuvent ainsi empiéter sur la validité de la confirmation ou de l'infirmer de l'hypothèse centrale, et on devrait donc en tenir compte pour cette raison (Ouellet, 1992).

## INTRODUCTION

De nos jours, les gens sont de plus en plus sensibilisés aux questions environnementales. Aux premières préoccupations écologiques s'est greffée une inquiétude grandissante de la population pour sa santé. Le public partage cette appréhension entre la crainte d'une catastrophe comme celles de Seveso, Bhopal et Tchernobyl, et celle d'une contamination lente provenant d'une source de pollution non détectée ou découlant d'activités humaines, aux conséquences encore inconnues. Cette inquiétude de la population pour sa santé apparaît entre autres dans les milliers de litres d'eau embouteillée vendus quotidiennement et dans le nombre sans cesse croissant de purificateurs domestiques installés. Considérée souvent comme un symbole de pureté, l'eau potable distribuée par les systèmes publics est devenue douteuse pour plusieurs, voire même un véritable danger aux yeux de certains (MALLEVIALLE et CHAMBOLLE, 1990). Pour justifier ce doute ou cette crainte, il est évoqué, outre les aspects esthétiques (goût, odeur, couleur, turbidité), les risques de contamination bactériologique et la présence possible de substances toxiques (aluminium, plomb...) échappant aux traitements.

Le lien entre l'aluminium de l'eau potable et la maladie d'Alzheimer (MA) est au coeur d'un grand débat dans le monde scientifique (SIMPSON et coll., 1988). La littérature est quelque peu contradictoire (MUNOZ, 1994). La MA est devenue un problème de santé publique (DASTOOR et coll., 1989). Les victimes de cette maladie seront au bas mot 240 millions en 2025 (THOMAS et coll., 1989). Au bas mot, puisque leur espérance de vie a doublé et que la vie est possible sans cerveau (non sans encéphale). L'Occident s'affole et tremble! Le pouvoir médiatique sème l'angoisse. Le mot «Alzheimer» tend à se substituer à ceux de cancer et d'accidents cardio-vasculaires. Pour certaines générations, il inquiète plus que celui de SIDA. Si certains trébuchent encore en prononçant le mot «Alzheimer», d'autres ont peur de le prononcer comme si l'effet d'en parler la MA pourrait leur tomber dessus (PELLETIER, 1989).

Le présent travail arrive donc à temps pour faire le point sur ce sujet tant controversé. Pour que ce thème soit placé dans une plus juste perspective, l'auteur a réuni et essayé de concilier les points de vue des plus éminents spécialistes dans un domaine où les idées évoluent considérablement. Du déferlement des données qui s'accumulent sur la question, le candidat n'a voulu

rapporter que l'essentiel, en essayant avant tout de montrer le sens, l'allure, sinon la nature de ces tentatives, que là, patiemment et sans relâche, l'homme, depuis des décennies poursuit pour l'homme.

Présenté cet essai sur «Le lien entre l'aluminium de l'eau potable et la maladie d'Alzheimer» est pour le rédacteur autant un honneur qu'une joie : actualité du thème, abondance de la documentation et pluridisciplinarité du sujet.

La présente étude a pour but d'apporter des éléments de réponse à la question suivante : l'aluminium dans l'eau potable est-il en cause avec l'incidence de la maladie d'Alzheimer? L'atteinte de cet objectif ne pourrait cependant être réalisée sans une mise au point préalable des nouvelles connaissances sur la toxicité de l'aluminium et sur la maladie d'Alzheimer (MA). L'auteur a tenté d'équilibrer les apports des cliniciens et des fondamentalistes, d'ajuster la balance entre les théories et les faits, entre les incertitudes scientifiques et les embûches diagnostiques, et ce, sans oublier les difficultés pratiques propres à toute recherche bibliographique.

Pour démontrer l'association entre l'exposition et la maladie, la présente étude se base sur six études épidémiologiques majeures publiées sur le sujet, auxquelles le candidat a appliqué les critères de causalité de Sir Austin Bradford Hill. Il s'agit des études suivantes : *Water quality and health - study of a possible relationship between aluminium in drinking Water and dementia* (VOGT, 1986); *an investigation of the chemical composition of Norwegian drinking Water and its possible relationships with the epidemiology of some diseases* (FLATEN, 1987), suivi de son complément *geographical relation between Al in drinking Water and death rates with dementia, Parkinson's disease, and ALS in Norway* (FLATEN, 1990); *geographical relation between Alzheimer's disease and Al in drinking Water* (MARTYN et coll., 1989); *study of the relationship between Alzheimer's disease and Al in drinking Water* (MICHEL et coll., 1991); *aluminium, Alzheimer's disease, and drinking Water* (NERI et HEWITT, 1991); *failure to find a relationship between mnemonic skills of octogenarians and Al in drinking Water* (WETTSTEIN et coll., 1991).

La démarche de ce travail s'articule autour de quatre grandes parties. Les deux premières regroupent essentiellement les principales conclusions concernant la présence d'aluminium dans les eaux brutes et potables, ses effets sur la santé,

avec l'accent mis sur la neurotoxicité (chapitre 1 et 2). Pour permettre de mieux comprendre l'implication de l'aluminium dans la MA dont fait état la quatrième partie (chapitre 4), le rédacteur a jugé essentiel de présenter d'abord, dans la troisième partie (chapitre 3), les différentes caractéristiques cliniques, histologiques et biochimiques de ce qu'on appelle déjà «l'épidémie silencieuse du XXI<sup>e</sup> siècle». Le cinquième chapitre discute du curieux mariage entre l'aluminium présent dans l'eau potable et la MA, avant la conclusion.

Afin de rendre l'essai pertinent, la documentation la plus complète qui soit sur le sujet a été explorée en profondeur. Cette somme colossale des données les plus récentes, mûries par l'expérience et les recherches d'éminents auteurs et collaborateurs, suffirait à convaincre toute personne qui s'intéresse au sujet traité dans ce travail.

# 1 L'ALUMINIUM DANS L'ENVIRONNEMENT

## 1.1 Généralités

L'aluminium appartient au groupe IIIA de la classification périodique de Mendeleev avec le gallium, l'indium et le thallium dont il partage certaines propriétés chimiques. C'est en 1825 que le chimiste Oersted annonça aux membres de l'Académie du Danemark la découverte d'un nouvel élément, l'aluminium (GALLE, 1986). Ce métal a longtemps été considéré comme précieux et rare : Napoléon Bonaparte utilisait personnellement des ustensiles en aluminium, laissant à ses invités des fourchettes et des cuillères en or. L'aluminium est en fait très abondant. À lui seul, il constitue 8,13 % de l'écorce terrestre, abondance le situant en troisième position des 92 éléments après le silicium et l'oxygène et en première position parmi les métaux, bien avant le fer (5,1 % de l'écorce terrestre). À l'état naturel, on le trouve très finement dispersé sous forme de microcristaux d'alumino-silicates divers, constituants essentiels des argiles, des kaolins, ou sous forme d'oxyde d'aluminium hydraté ou anhydre (GALLE, 1986).

Depuis quelques décennies, l'aluminium remplace progressivement les autres métaux et, notamment, le fer dans la fabrication des objets qui nous entourent, qu'il s'agisse de nos voitures, des objets d'ameublement ou des ustensiles de cuisine. Ces utilisations ont nécessité la réalisation d'ensembles industriels de nature très variée, dans lesquels l'aluminium est transformé, manipulé et dispersé sous diverses formes, multipliant ainsi la probabilité d'absorption de cet élément. Le minerai d'aluminium, ou bauxite, est importé au Québec où la disponibilité d'électricité à faible prix permet l'exploitation de plusieurs alumineries (BRIÈRE et coll., 1989).

Les multiples usages de l'aluminium le rendent quasiment omniprésent dans notre environnement. C'est ainsi qu'il est retrouvé dans les eaux, les aliments, les médicaments et dans l'air.

## 1.2 L'aluminium dans les eaux brutes

### 1.2.1 Notions générales

Les eaux de surface et les eaux souterraines renferment l'aluminium sous forme de micropoussières. Ces particules peuvent être d'origine minérale (argile, glaise, silice) ou d'origine organique, être hydrophobes ou hydrophiles (TARDAT-HENRY, 1989).

En général, la concentration d'aluminium dans ces eaux est faible. Aux États-Unis, cette quantité d'aluminium varie de 0.014 à 4.630 mg/L. Au Canada, elle est plus basse et oscille entre 0.049 et 0.117 mg/L (BRIÈRE et coll., 1989). Ces faibles teneurs sont dues à la tendance de l'aluminium à former des hydroxydes stables qui précipitent de la solution. Il semble, cependant, que les eaux de surface contiendraient plus d'aluminium que les eaux souterraines (BOUATTOUR, 1990).

Des valeurs inhabituellement élevées ont été signalées dans les eaux brutes ayant un pH acide. Les causes artificielles de ce pH acide sont surtout les pluies acides (EDWARDSON et coll., 1991) causées par la pollution atmosphérique, la pollution industrielle et les eaux de drainage de mines. C'est le cas, par exemple, en Norvège du Sud (FLATEN et coll., 1986) et dans le Nord-Est américain (DRISCOLL et coll., 1989). Cette augmentation de la teneur en aluminium peut atteindre 1 mg/L, et même dépasser 100 mg/L lorsque le pH descend en dessous de 4.0 (BRIÈRE et coll, 1989).

Le tableau 1.1 donne une idée des différentes valeurs de concentrations d'aluminium des eaux brutes mesurées dans diverses parties du monde.

TABLEAU 1.1 : VALEURS OBSERVÉES DES CONCENTRATIONS D'ALUMINIUM DANS LES EAUX BRUTES (mg/L).  
[Adapté de BOUATTOUR, 1990, p. 6].

Lieu	Type d'eau	Mesure
CANADA	Eau de surface	0.049 - 0.117
ÉTATS-UNIS	Eau de surface et souterraine	0.014 - 4.630
NORVÈGE	Eau de surface	0.100 - 0.250
QUÉBEC	Eau de surface	0.050 - 2.000



### 1.2.2 Différentes formes d'aluminium

La connaissance des formes sous lesquelles se trouve l'aluminium dans les eaux brutes est très importante. En effet, grâce à cela, il est non seulement possible de sélectionner un processus d'élimination mais aussi, comme il sera vu plus loin, de prédire les effets sur la santé. Il semble que la forme hydroxyde  $\text{Al}(\text{OH})_3$  augmenterait les effets neurotoxiques (BILKEI-GORZO, 1993).

BOURDON et coll. (1986) distinguent :

1°) Les formes hydroxydes du type :  $\text{Al}(\text{OH})_2^+$ ,  $\text{Al}(\text{OH})_2^+$ ,  $\text{Al}(\text{OH})_3$  (insoluble),  $\text{Al}(\text{OH})_4^-$ . La forme hydroxyde la plus retrouvée est la forme  $\text{Al}(\text{OH})_3$ .

2°) Les formes complexées.

Ce sont :

- des complexes silico-aluminiques qui correspondent aux argiles présentes dans les eaux de surface et que l'on cherche à éliminer par clarification.

- des complexes fluor-aluminium

Six différentes formes sont connues :  $\text{AlF}_2^+$ ,  $\text{AlF}_2^+$ ,  $\text{AlF}_3$ ,  $\text{AlF}_4^-$ ,  $\text{AlF}_5^{2-}$ ,  $\text{AlF}_6^{3-}$ . En conséquence de leurs équilibres, il est considéré que 1 mg/L de fluor permet la complexation de 0.05 mg/L d'aluminium.

3°) Les formes complexes sulfate-aluminium.

Ces complexes moins stables que les fluorures sont de la forme  $\text{Al}(\text{SO}_4)^+$  ou  $\text{Al}(\text{SO}_4)_2^-$ . Aussi, 1 g/L de sulfate peut entraîner en solution environ 2 mg/L d'aluminium.

4°) Les complexes organiques.

Les plus importants sont les complexes solubles que l'aluminium forme avec les acides humiques et fulviques. DRISCOLL et LETTERMAN (1988) ont trouvé que ces complexes organiques comptent environ pour 70 % de l'ensemble des complexes des eaux du Lac Ontario.

Toutes ces formes seraient fonction, en premier lieu, du pH de l'eau, de sa composition et de sa température (BOUATTOUT, 1990).

Les différentes espèces ioniques et molaires de l'aluminium susceptibles

d'être présentes dans les eaux ont été résumées dans la figure 1.1 par DE PAEPE et coll. (1981).

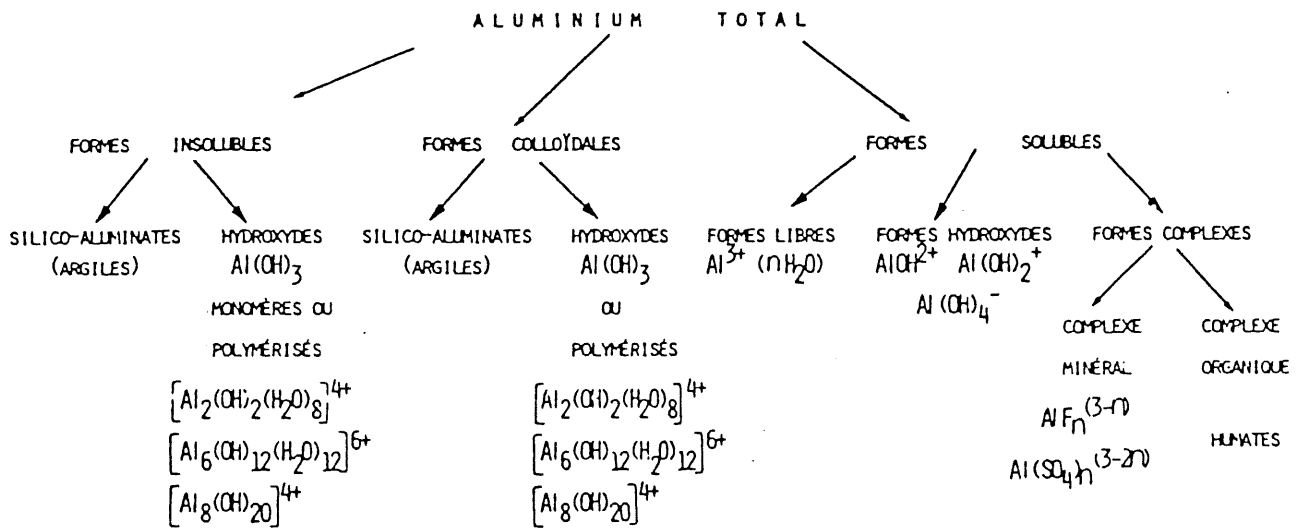


Figure 1.1 : Espèces ioniques et molaires de l'aluminium dans les eaux.  
[D'après DE PAEPE et coll., 1981].

### 1.2.3 Variation des concentrations d'aluminium

Deux sortes de facteurs régissent ces fluctuations : les facteurs intrinsèques (qui dépendent de l'eau elle-même) et les facteurs externes.

#### a) Facteurs intrinsèques

L'effet commun aux innombrables complexants est une augmentation significative de la solubilité de l'aluminium (DE PAEPE et coll., 1981). Ainsi, comme il a été dit précédemment, 1 mg de fluor permet la complexation de 0.05 mg/L d'aluminium. Seul le silicium en se complexant à l'aluminium en diminue les concentrations dans les eaux, par la formation d'argiles (HEM, 1986). Ce dernier chercheur souligne l'importance du pH en rapport avec les teneurs en aluminium. Ainsi, le pH de solubilité minimale avoisinerait le pH neutre. À pH = 6.0, la solubilité serait de l'ordre du dixième de microgramme par litre, alors qu'à pH inférieur à 4.5 ou supérieur à 9.0, l'aluminium serait beaucoup plus soluble.

#### b) Facteurs externes

Le grave phénomène de “pluies acides” a déjà été souligné auparavant. Un autre facteur important à mentionner concerne les sols. En effet, les sols avec une déficience en calcium libèrent plus facilement l'aluminium; le calcium neutralisant l'acidité et supprimant la mobilité de l'aluminium (BOUATTOUT, 1990).

### 1.3 L'aluminium dans les eaux potables

#### 1.3.1 Notions générales

Autrefois, l'aluminium n'était pas considéré comme un élément toxique et, par conséquent, sa présence n'était pas sévèrement contrôlée dans l'eau potable. Depuis quelques années, l'association de ce métal vis-à-vis de certaines maladies, surtout celles qui touchent le système nerveux central, a lancé un débat et suscité des recherches quant à sa présence dans l'eau de consommation.

La présence de micropoussières rend les eaux brutes impropres à la consommation. Paradoxalement, le traitement visant à éliminer ces particules consiste à ajouter l'aluminium dans les eaux, sous forme de sels tel l'alun de formule  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 14 \text{H}_2\text{O}$ .

#### 1.3.2 Coagulation

Il est à rappeler, d'abord, que le but essentiel du traitement de l'eau est de débarrasser celle-ci des substances sources de problèmes esthétiques comme la turbidité, la couleur et des substances à caractère toxique.

Pour épurer l'eau, il faut généralement combiner plusieurs traitements élémentaires dont les bases peuvent être physiques (techniques séparatives), chimiques (oxydation, désinfection) ou biologiques, et qui ont pour effet d'éliminer les matières en suspension, puis les substances colloïdales et, enfin, certaines substances dissoutes (minérales ou organiques).

La séparation des particules solides et de l'eau peut se faire selon deux principes différents, à savoir, l'action du poids spécifique des particules et la filtration sur un milieu granulaire (en général du sable). Toutefois, en raison de la grande dispersion de taille des particules, on cherche à faire grossir les éléments en suspension en réduisant d'abord les forces électrostatiques qui les maintiennent écartées, grâce à des coagulants. Dans la mesure où les colloïdes présents dans les

eaux naturelles sont toujours chargés négativement, les coagulants utilisés sont des sels minéraux à cations polyvalents, principalement des sels de fer et d'aluminium (MALLEVIALLE et CHAMBOLLE, 1990). Le sel d'aluminium ou alun doit particulièrement retenir l'attention du lecteur car il est utilisé par 96 municipalités québécoises (AQTE, 1995).

Connues et utilisées depuis la plus haute Antiquité, 3000 ans avant Jésus-Christ en Chine, en Haute-Égypte et en Grèce, les propriétés clarifiantes de l'alun sont toujours très largement utilisées actuellement par les services des eaux de la plupart des pays. Si l'introduction d'un brevet d'utilisation date de 1866 (JOLICOEUR et HAASE, 1989), son mode d'action relativement complexe n'est pas encore clairement décrit (TARDAT-HENRY, 1989). La définition et les mécanismes généralement acceptés pour ce phénomène complexe qu'est la coagulation sont résumés ci-après :

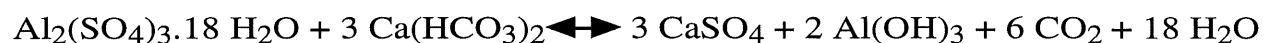
#### a) Définition

Dans la littérature, il n'existe pas de définition unique universellement reconnue pour les termes "coagulation" et "floculation". Ils ont même été utilisés de temps en temps interchangeablement, ou encore reçoivent des appellations différentes suivant les domaines d'application (NDABIGENGESERE, 1995). D'après DESJARDINS (1988), la coagulation a pour but principal de déstabiliser les particules en suspension, c'est-à-dire de faciliter leur agglomération au moyen des produits chimiques (alun,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ ...). La floculation, elle, a pour objectif de favoriser à l'aide d'un mélange lent, les contacts entre les particules déstabilisées. Ces particules s'agglutinent pour former un floc qui peut facilement être éliminé par les procédés de décantation et de filtration.

#### b) Mécanisme

La coagulation vient en première position dans l'étape de clarification (coagulation, floculation, décantation, filtration) concernant le processus de traitement des eaux brutes (Figure 1.2).

L'équation caractéristique de la coagulation-floculation (TCHOBANOGLIOUS, 1985) est donnée ci-après :



Lors de son hydrolyse, l'alun développe sur son propre polymère des charges positives. Celles-ci neutralisent les charges colloïdales négatives et provoquent la précipitation. En fait, dès que l'alun est ajouté dans une eau brute, il s'ensuit une répartition de ce métal suivant diverses espèces chimiques solubles telles que  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Al}(\text{OH})^{2+}$ ,  $\text{Al}(\text{OH})_2^+$ , éventuellement  $\text{Al}(\text{OH})_4^-$ , ou insoluble sous la forme du précipité  $\text{Al}(\text{OH})_3$ .

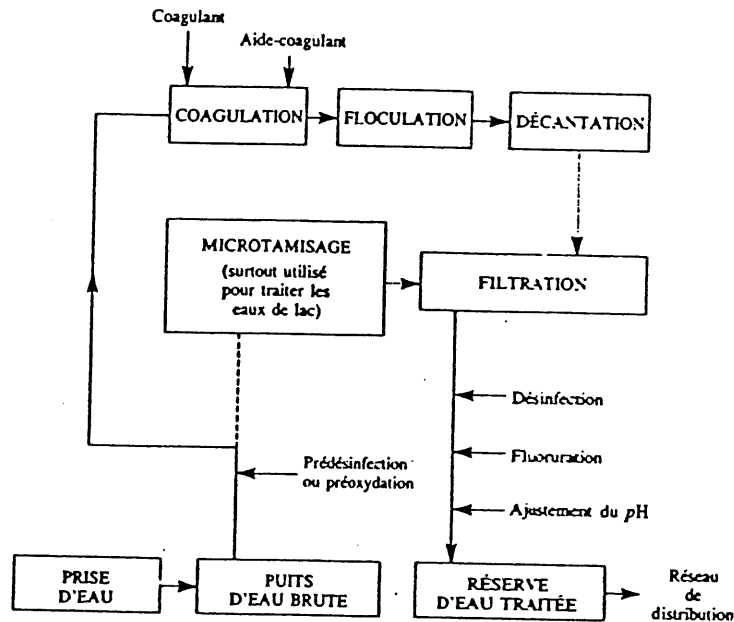
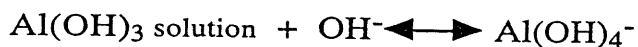
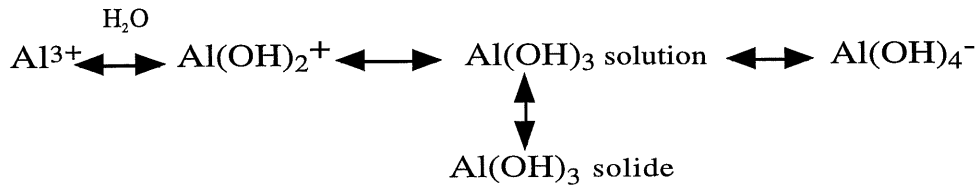


Figure 1.2 Étapes et unités de traitement d'une eau de surface. [D'après LA LYONNAISE DES EAUX, 1987].

Les différentes formes de l'aluminium sont en équilibre selon les réactions suivantes :



Les études de TARDAT-HENRY (1989) ont montré que l'hydrolyse d'un sel d'aluminium peut conduire à deux types de chaîne réactionnelle selon que l'on est ou pas en sursaturation. Le schéma relatif à la situation de sursaturation, qui seule intéresse le traitement de clarification des eaux, se caractérise par l'absence de l'espèce  $\text{Al}(\text{OH})_2^{2+}$  (BOURDON et coll., 1986; CLÉMENT et coll., 1983) :



Dans ces conditions, en appliquant la loi d'action de masse aux divers équilibres précédemment décrits, on obtient :

$$[\text{Al}^{3+}] [\text{OH}^-]^3 = K'_1$$

$$[\text{Al}(\text{OH})_2^+] [\text{OH}^-] = K'_2$$

$$[\text{Al}(\text{OH})_4^-] [\text{H}^+] = K'_3$$

Ceci détermine des relations linéaires entre le pH et le logarithme de la concentration des diverses formes d'aluminium soluble. D'après ce modèle théorique, les courbes de solubilité de l'aluminium en fonction du pH devraient être constituées d'une série de droites dont les pentes seraient de -3, -1, +1 en passant des pH acides aux pH basiques. La figure 1.3 permet d'évaluer la solubilité de l'aluminium en fonction du pH dans l'eau distillée tamponnée. En conséquence, le pH de solubilité minimale, pH iso-électrique [pour lequel  $\text{Al}(\text{OH})_2^+ = \text{Al}(\text{OH})_4^-$ ] est d'environ 6.6; la solubilité résiduelle est alors voisine de 20  $\mu\text{g/L}$ .

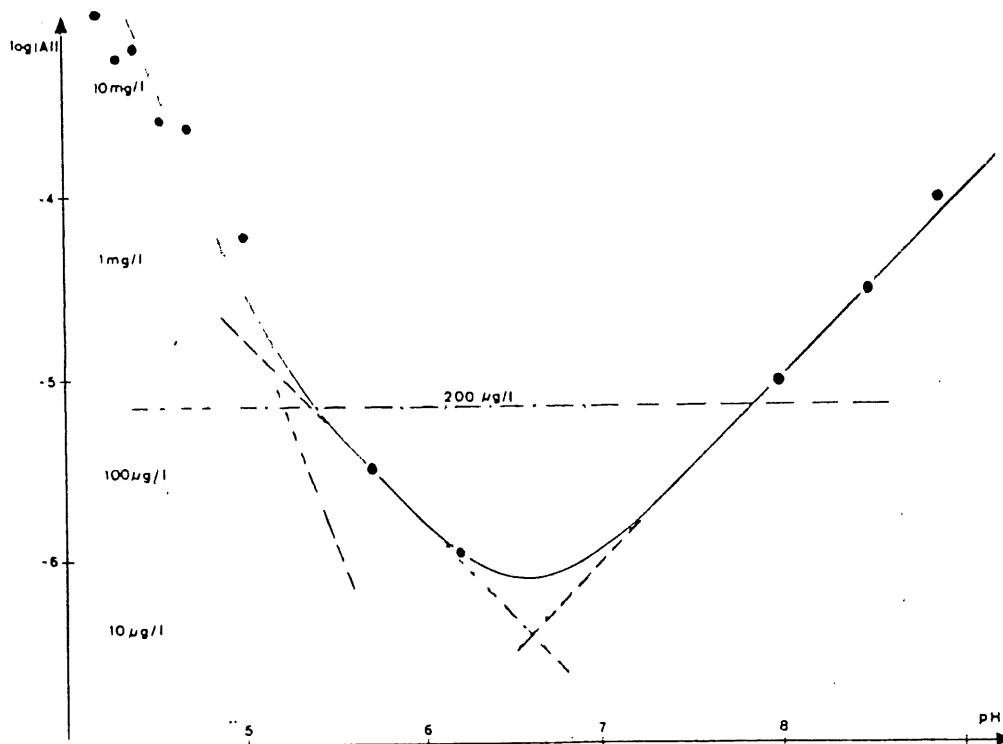


Figure 1.3 : Solubilité de l'aluminium en fonction du pH dans l'eau distillée tamponnée [D'après CLÉMENT et coll., 1983].

### 1.3.3 Présence d'aluminium dans l'eau traitée

La littérature consultée révèle malgré tout des concentrations d'aluminium dans l'eau traitée. DE PAEPE(1981) utilise même le terme de «fuites» en aluminium dans l'eau potable. Ces fuites d'aluminium ont pour origine :

- l'aluminium présent dans les eaux brutes,
- l'aluminium ajouté comme coagulant au cours de la clarification.

CLÉMENT et coll.(1983) ont ajouté pour leur part que les fuites en aluminium soluble sont liées directement au pH de l'eau, mais la composition de l'eau intervient sur la solubilité de ce métal. En effet, en présence de matières humiques, des formes organo-complexes solubles apparaissent lorsque la coagulation est effectuée à un pH inférieur au pH isoélectrique et peuvent contribuer, dans ces conditions, à l'augmentation du taux de fuites de cet élément. Par ailleurs, si l'étage de filtration est efficace, l'aluminium résiduel dans l'eau traitée est essentiellement sous la forme d'espèces solubles alors que dans l'eau

décantée une proportion importante est sous la forme particulière. Dans une étude réalisée en 1984, MILLER et ses collaborateurs ont constaté que les usines de filtration utilisant un coagulant d'aluminium sont celles qui se retrouvent en moyenne avec le plus d'aluminium résiduel dans l'eau de consommation. DE PAEPE et coll. (1981), DRISCOLL et LETTERMAN (1988) aboutissent à la même conclusion.

Les concentrations d'aluminium dans les eaux potables peuvent varier d'une région à l'autre, dans une même région, suivant la saison, en fonction du jour, voire même de l'heure. Le tableau 1.2 illustre bien ces fluctuations. On observe une variation entre des valeurs extrêmes avec un maximum de 2.670 mg/L et un minimum de 0.001 mg/L.

Les eaux potables contiennent en moyenne plus d'aluminium l'hiver que l'été soit 0.046 mg/L contre 0.036 mg/L pour la ville de Laval, par exemple (BOSISIO, 1988). Effectivement, lorsque l'eau est froide, l'efficacité du processus de coagulation diminue et il devient alors nécessaire d'augmenter le dosage du coagulant.

TABLEAU 1.2 : VALEURS OBSERVÉES DES CONCENTRATIONS D'ALUMINIUM DANS LES EAUX POTABLES (mg/L).  
[Modifié de BOUATTOUR, 1990, p. 14].

Lieu	Aluminium (mg/L)
CANADA	
Laval	0.036 - 0.045
Montréal	0.001 - 0.045
Toronto	0.150 - 0.200
ÉTATS-UNIS	< 0.014 - 2.670
FRANCE	0.050 - 0.150
ROYAUME-UNI	0.010 - > 0.110
NORVÈGE	0.100 - 4.100



#### 1.3.4 Substitution de l'alun

La présence d'aluminium dans les eaux potables milite en faveur du remplacement de l'alun par le chlorure ferrique ou par des coagulants à base d'aluminium partiellement hydrolysés et appelés «aluns basiques» : les poly-alumino-chlorures (PAC), les poly-alumino-sulfates (PAS) et les polyaluminium-silicate-sulfate (PASS) ou, enfin, par le *Moringa oleifera*, un coagulant naturel issu d'une plante tropicale.

Le chlorure ferrique aurait la capacité de générer la même efficacité de traitement pour les micropoussières tout en réduisant significativement les teneurs résiduelles en aluminium (DE PAEPE et coll., 1981). Les aluns basiques seraient efficaces en eau froide, opéreraient sur une large gamme de pH, tout en produisant des résiduels d'aluminium significativement inférieurs à ceux obtenus en utilisant le sulfate d'aluminium (SIMPSON et coll., 1988). Le *Moringa oleifera* produirait un bon enlèvement de la turbidité et des micro-organismes. Il n'affecterait ni le pH, ni l'alcalinité, ni la conductivité de l'eau traitée; et en plus, il produirait des boues en quantité réduite (NDABIGENGESERE, 1995). La substitution de l'alun par ces coagulants présente néanmoins des désavantages. En effet, le sulfate d'aluminium serait plus efficace à basses températures que les aluns basiques (MILETTE et BOSISIO, 1989), le chlorure ferrique s'accompagnerait par une augmentation de fer résiduel (QURSHI et MALMBERG, 1985), alors que le *Moringa oleifera* contiendrait des quantités importantes de matières organiques et de phosphates qui n'interviennent pas dans la coagulation, d'où la nécessité d'un investissement supplémentaire pour un procédé ultérieur de purification (NDABIGENGESERE, 1995). Il existe aussi d'autres produits naturels comme le chitosan.

#### 1.3.5 Normes

Plusieurs auteurs, dont LEVALLOIS (1995), BOUATTOR(1990) et SIMPSON et coll. (1988) affirment, qu'à part les pays de la Communauté Économique Européenne (C.E.E.) et certains autres pays européens, il n'existe aucune norme concernant le niveau d'aluminium dans l'eau de consommation mais seulement des niveaux guides et des recommandations.

Ainsi, la directive de la C.E.E. du 15 juillet 1980 fixe la concentration maximale admissible (C.M.A.) d'aluminium dans l'eau potable à 0.2 mg/L et le niveau guide à 0.05 mg/L. L'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) vient de confirmer son niveau guide de 0.2 mg/L, basé sur des considérations esthétiques.

L'État de l'Illinois, aux États-Unis, est le premier à proposer une réglementation en suggérant la norme de 0.1 mg/L. Quant à l'Agence de Protection de l'Environnement Américaine (A.P.E.A.), elle s'appuie sur des bases techniques et esthétiques pour recommander un niveau guide entre 0.05 et 0.2 mg/L. À l'heure actuelle, il n'existe aucune recommandation ou réglementation nationale canadienne concernant la C.M.A. d'aluminium dans l'eau potable, puisque ce métal a toujours été considéré comme inoffensif. Une recommandation sur la présence d'aluminium dans l'eau potable est attendue pour la fin de l'année 1996. Elle sera probablement dans les *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada* (SANTÉ CANADA, 1995). Le tableau 1.3 résume les niveaux guides et les C.M.A. d'aluminium de différents pays et organisations. Il s'y dégage une tendance vers une concentration maximale admissible de 0.2 mg/L et un niveau guide de 0.05 mg/L.

#### 1.4 Les autres sources d'aluminium

Il serait utile de signaler au lecteur l'existence d'autres sources d'aluminium. Ainsi, il n'est pas rare de retrouver dans l'air des poussières d'alumino-silicates avec des concentrations variant de 1 à 100 µg par mètre cube d'air (GALLE, 1986).

Les ustensiles en aluminium (boîtes, chaudrons, papiers...) sont capables de transmettre une certaine quantité de ce métal aux aliments ou à l'eau qu'elles peuvent contenir (PENNINGTON et JONES, 1989; GREGER et coll., 1985). La température, le pH et le temps d'exposition sont les trois principaux paramètres qui influencent la quantité d'aluminium larguée. Ainsi, par exemple, une sauce tomate cuite pendant plusieurs minutes dans un ustensile en aluminium accumule entre 3 et 6 mg Al/100 g (GREGER et coll., 1985). Environ 3 mg Al/jour s'ajoutent si toute la cuisson et l'entreposage se fait dans des récipients en aluminium (REIBER et coll., 1995).

La grande utilisation d'additifs alimentaires à base d'aluminium contribue aussi à augmenter la concentration du métal dans certains aliments et médicaments (JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDECINE, 1992). C'est ainsi qu'une tranche de fromage peut contenir 41 mg Al, un morceau de gâteau 17 mg et une barre de chocolat 1.22 mg (PENNINGTON et JONES, 1989). Les antiacides renferment de 35 à 208 mg Al/dose, tandis que les aspirines tamponnées en contiennent entre 9 et 52 mg/dose (BOSISIO, 1988). Ce qui fait dire à Galle (1986) que chaque personne adulte consomme quotidiennement entre 10 et 100 mg d'aluminium.

TABLEAU 1.3 : NIVEAUX GUIDES ET CONCENTRATIONS MAXIMALES ADMISSIBLES DE DIFFÉRENTS PAYS ET ORGANISMES. [Adapté de SIMPSON et coll., 1988].

Organisation/Pays	Niveau Guide (mg/L)	Concentration maximale admissible (mg/L)
C.E.E.	0.05	0.20
O.M.S.	0.20	-
ALLEMAGNE	0.05	0.20
AUSTRALIE	-	0.20
BELGIQUE	0.05	0.10
CANADA	-	-
DANEMARK	0.05	0.20
ÉTATS-UNIS	0.05	-
FINLANDE	-	0.20
FRANCE	0.05	0.20
SUÈDE	-	0.15
SUISSE	0.05	0.50

## 1.5 Conclusion

Dans la très grande majorité d'usines, le traitement à l'alun s'accompagne d'une hausse de la teneur en aluminium dans l'eau potable. Ainsi, une personne qui boit deux litres d'eau par jour consomme au moins 0.04 mg Al provenant de cette eau (BRIÈRE et coll., 1989). Or certaines études (NERI et HEWITT, 1991; MICHEL et coll., 1991; MARTYN et coll., 1989) relient l'absorption d'aluminium par l'organisme humain à l'apparition de désordres neurologiques.

Mais qu'en est-il exactement de la toxicité de l'aluminium ? Quelles sont ses principales voies d'absorption ? Quel est son métabolisme ? C'est ce que le chapitre deux vous invite à prendre connaissance.

## 2 LA TOXICITÉ DE L'ALUMINIUM

### 2.1 Historique

C'est au chimiste Henri Sainte-Claire Deville que l'on doit la première méthode permettant d'isoler l'aluminium métallique en assez grande quantité, en 1846 (GALLE, 1986). Dès lors, les connaissances relatives à sa toxicité suivirent un cours surprenant. En 1886, Siem observa la fixation élective de ce métal après administration parentérale sur le système nerveux central. Doellken démontra en, 1897, le changement anatomique dans le cerveau d'animaux ayant reçu des injections subcutanées d'aluminium. En 1937, Scherp et Church observèrent l'encéphalopathie consécutive à l'injection intra-cérébrale de sulfate d'aluminium ainsi que la dégénérescence toxique associée. Kopeloff et son équipe provoquèrent, par application directe d'hydroxyde d'aluminium sur le cortex cérébral, des foyers épileptogènes chez l'animal (ALFREY et FROMENT, 1990; BOURBON et coll., 1986). C'est en 1962 que la première encéphalopathie humaine fut évoquée par l'Anglais McLaughlin et ses collaborateurs (ALFREY et FROMENT, 1990; GALLE, 1986). En 1975, le Dr Serge Duckett découvrit de l'aluminium dans le cerveau d'un malade décédé d'une encéphalopathie d'origine inconnue (GALLE, 1986).

En fait, ce fut à partir de 1970 que les connaissances évoluèrent grâce au développement de la spectrométrie d'absorption atomique par volatilisation électrothermique, et à la possibilité de doser de façon précise l'aluminium dans les liquides biologiques (BOURBON et coll., 1986). Depuis lors, plusieurs publications font état de l'implication probable de l'aluminium dans différentes maladies neurologiques, notamment celle d'Alzheimer (CRAPPER et coll., 1991; EDWARDSON et coll., 1991; WISNIEWSKI et STURMAN, 1989). Plus de 1000 articles démontrant la toxicité de l'aluminium ont été publiés. Le tableau 2.1 liste quelques maladies principales associées à une présence élevée d'aluminium dans le corps humain.

### 2.2 Aluminium en biologie

Avant de comprendre le rôle et la toxicité de l'aluminium dans les organismes vivants, il est nécessaire de savoir d'abord comment il interagit avec les molécules du système biologique.

MARTIN (1990) suggère que la toxicité de  $Al^{3+}$  est due à sa capacité de

remplacer  $Mg^{2+}$ . En effet, le seul étage d'oxydation de l'aluminium est  $3+$ . En solution aqueuse, il existe seulement deux espèces principales : le hexahydrate à  $pH < 5.5$  et le tétraédral aluminate à  $pH > 6.2$ . Dans le plasma sanguin, le citrate est la principale petite molécule de transport, et la transferrine la principale protéine transporteuse de  $Al^{3+}$ . Lorsque la concentration de ces deux ligands dans les fluides est faible, l'aluminium agirait probablement sur le système enzymatique. Par exemple, l'enzyme hexokinase (enzyme du métabolisme énergétique, en rapport avec l'adénosine triphosphate ATP), dont la production est dépendante de la concentration de magnésium (Mg), peut être inhibé par l'aluminium quand Mg est présent en quantité sub-optimale. Probablement que toutes les réactions de transfert de phosphates impliquant l'ATP et le magnésium sont affectées par la présence d'aluminium en excès :  $Al^{3+}$  déplace alors  $Mg^{2+}$ . Une fois le remplacement effectué, le transfert se fait beaucoup plus lentement qu'avec le  $Mg^{2+}$  :  $Al^{3+}$  est 105 fois plus lent que  $Mg^{2+}$ . Ce qui expliquerait la toxicité de  $Al^{3+}$ .

TABLEAU 2.1 : PRINCIPALES MALADIES IMPLIQUANT L'ALUMINIUM.

Maladie	Référence
La maladie d'Alzheimer	CRAPPER et coll. ( 1991)
L'encéphalopathie de dialyse	ALFREY et FROMENT (1990)
Le syndrome Parkinsonien démentiel	WISNIEWSKI et STURMAN (1989)
La sclérose latérale amyotrophique	WISNIEWSKI et STURMAN (1989)
Le cancer	THÉRIAULT et coll. (1984)
L'anémie	DRÜKE (1990)
La décalcification osseuse	SHERRARD (1990)
Les lésions cardiaques	GALLE (1986)

### 2.3 Physiologie

Les mécanismes de transport et de diffusion de l'aluminium à travers les membranes du système digestif ne sont pas bien connus. Il semble que l'absorption du métal dépende de l'acidité gastrique. En effet, puisque l'aluminium libre dans l'hydroxyde est 1000 fois plus labile à  $\text{pH} = 4.2$  qu'à 7.4, il a été suggéré que l'absorption de l'aluminium dépend du pH gastrique et que cette absorption a lieu d'abord dans les milieux acides de l'intestin ou du duodénum (ALFREY, 1989). D'ailleurs, des études de VAN DER VOET et DE WOLFF (1986) ont bien montré qu'à un pH plus bas, le petit intestin augmente l'absorption en aluminium. Ainsi, la solubilité des sels d'aluminium et leur absorption dépendent donc des conditions gastriques.

Un composé qui est associé avec l'augmentation de l'absorption est l'acide carboxylique tel que l'acide citrique. Ce dernier forme un complexe avec l'aluminium (VAN DE VYVER et coll., 1990). Le complexe alumino-citrate ainsi formé permet à l'aluminium de passer à travers les membranes intestinales et lui sert donc de véhicule pour l'absorption dans le corps (REIBER, 1995).

Par contre, cette absorption diminue avec la présence du silicium, effet rehaussé par l'augmentation du pH. En effet, le complexe alumino-silicate est extrêmement faible, et par conséquent n'augmente pas la solubilité de l'aluminium (BIRCHALL et CHAPPELL, 1989). Ainsi le silicium est important non parce que c'est un nutriment mais parce qu'il réduit l'exposition potentielle toxique à l'aluminium. La figure 2.1 montre une série de complexes de citrate en fonction du pH et qui rivalisent avec succès à se lier avec de l'aluminium libre.

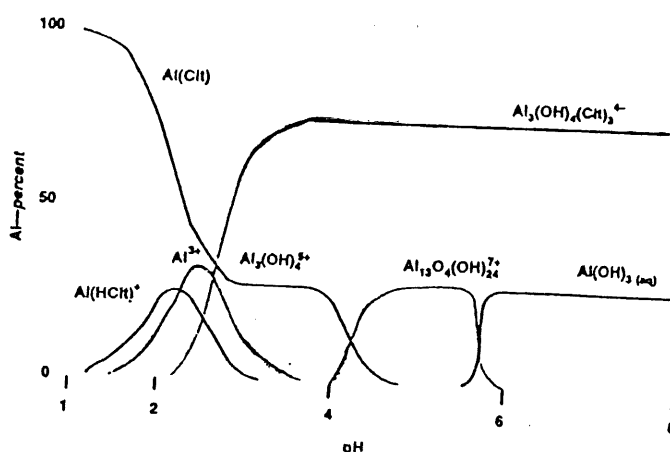


Figure 2.1 : Distribution relative des complexes alumino-citrate en fonction du pH [D'après REIBER et coll., 1995].

L'aluminium pénètre dans le corps de différentes manières : surtout par voie digestive ou par inhalation (ELINDER et SJÖGREN, 1990; GALLE, 1986). Selon MONTEAGUDO et coll., 1989, la quantité normale d'aluminium ingérée par jour est de 3 à 5 mg, dont seulement 15 µg sont absorbés. À l'absorption, la liaison se fait aux protéines, principalement à la transferrine, tandis que l'excrétion de l'aluminium absorbé se fait par voie rénale. On comprend pourquoi les liquides de dialyse fortement concentrés en aluminium (> 300-400µg/L) sont nocifs pour les patients avec insuffisance rénale.

Comme révélé précédemment, l'absorption de l'aluminium dépend de la forme ingérée. En cas d'absorption importante et prolongée, l'aluminium se concentre dans différents organes dont les principaux sont le foie, le muscle cardiaque, le cerveau, les glandes parathyroïdes, les os et la moelle osseuse. Dans ces organes, il n'est pas distribué de façon uniforme, mais il se concentre plus spécifiquement au niveau de petits organites intracellulaires appelés lysosomes et y précipite sous forme insoluble. Son accumulation peut alors être à l'origine de troubles divers (GALLE, 1986).

Les sources les plus importantes d'aluminium en solution qui ont jusqu'ici retenu l'attention sont les liquides de perfusion et l'eau potable. La Figure 2.2 résume les mécanismes de l'absorption de l'aluminium contenu dans l'eau potable, par le corps humain.

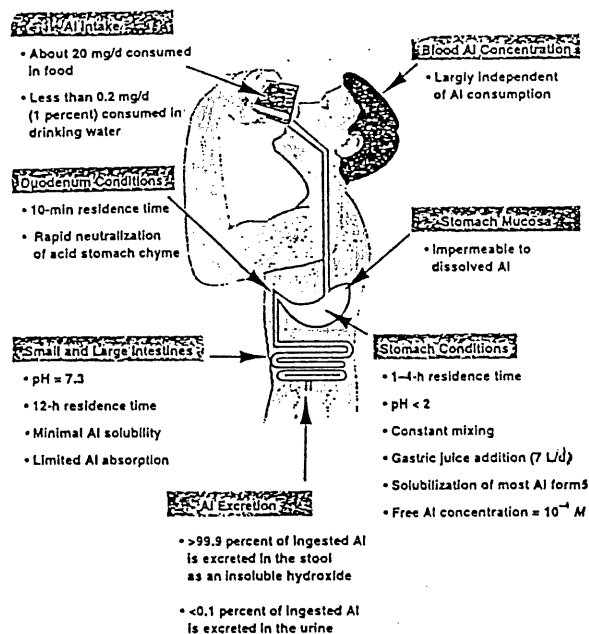


Figure 2.2 : Schéma-résumé de l'absorption de l'aluminium de l'eau potable par le corps humain (D'après REIBER et coll., 1995).

## 2.4 Pathologie

L'aluminium est principalement responsable de lésions des os (SHERRARD, 1990; VISSER, 1990), du cerveau (CRAPPER et coll., 1991) et du sang (BUYS et KUSHNER, 1989; DRÜEKE, 1990), chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale. L'ostéomalacie apparaît par accumulation d'aluminium, dans le liséré ostéoïde. L'aluminium freine la formation et l'agrégation de la matrice osseuse, freine les ostéoblastes et empêche la réaction normale du tissu osseux à la vitamine D et à la parathormone (PTH). Dans le même temps, la sécrétion de PTH par les parathyroïdes est perturbée (GOODMAN, 1990).

L'aluminium franchit aussi la barrière céphalo-rachidienne et s'accumule dans les cellules cérébrales. Chez les patients dialysés, cela peut conduire à une encéphalopathie, mieux connue sous le nom de «démence de dialyse» (ALFREY et FROMENT, 1990)

L'anémie microcytaire hypochrome décrite chez les patients sous dialyse est due à une utilisation plus difficile du fer par la liaison compétitive de l'aluminium à la transferrine. En même temps, l'activité de la dihydroptéridine réductase est freinée dans la membrane des érythrocytes (DRÜEKE, 1990). Cette enzyme est un important neurotransmetteur qui est peut-être aussi freiné dans le cerveau par l'aluminium.

## 2.5 Conclusion

Les quantités d'aluminium ingérées par l'être humain par voie de consommation d'eau potable dépendent de la quantité d'eau absorbée et de la concentration de l'eau en aluminium. Cette dernière dépend à son tour de l'environnement géochimique et surtout du type de traitement employé.

Il est maintenant acquis que l'aluminium est un «ion démentiel», capable de provoquer la destruction des cellules cérébrales, des décalcifications osseuses avec fractures spontanées, des anémies, des cardiomyopathies et de sérieuses lésions des cellules du foie et de la glande parathyroïde.

La question importante qui reste encore sans réponse est la suivante : peut-on également attribuer à l'aluminium la responsabilité de ces mêmes affections



cérébrales comme la maladie d'Alzheimer, lorsque ces altérations surviennent en dehors de toute atteinte rénale ?

Puisque l'objet de cette étude concerne l'implication de l'aluminium de l'eau potable dans la maladie d'Alzheimer, il conviendrait de mettre l'accent sur cette relation. Mais auparavant et afin de permettre au lecteur de mieux comprendre ce lien étrange entre l'aluminium et la maladie d'Alzheimer, il apparaît essentiel de présenter brièvement les différentes caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques de cette grave maladie.

### 3. LA MALADIE D'ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer est une maladie dégénérative qui détruit les cellules vitales du cerveau. En général, cette maladie touche les personnes âgées de 65 ans et plus, comme la célèbre actrice Rita Hayworth (Fig.3.1), ou le peintre américain Norman Rockwell. Toutefois, elle peut aussi atteindre des individus beaucoup plus jeunes (FORAND, 1986).



Figure 3.1 : L'actrice Rita Hayworth, l'une des personnalités célèbres à avoir été atteintes par la maladie d'Alzheimer. [D'après EPELBAUM ET LAMOUR, 1990].

Mais comment se déclenche la maladie ? Quelles sont ses caractéristiques ? Ses causes ? Pourra-t-on un jour arrêter son évolution ? L'auteur en fait le point ci-après.

#### 3.1 Historique

Autrefois, le public disait "sénilité", "démence sénile" ou "gâtisme"; aujourd'hui, la population dit "maladie d'Alzheimer". Est-ce la même chose ?

Il est d'abord intéressant de noter que le concept de démence a subi, au cours des siècles, une évolution considérable. La signification du terme lui-même a varié notablement en fonction du contexte dans lequel il était employé, au gré des philosophies et idéologies dominantes de chaque époque (DONNET et coll., 1991).

De la «démence-folie» jusqu'à la «démence-sénile», l'histoire du concept de démence n'est probablement pas terminée. De manière générale, la démence est définie comme un ensemble d'affections acquises des capacités intellectuelles les plus élaborées et des fonctions cognitives, telles que le langage ou la mémoire, liées à l'âge (EPELBAUM et LAMOUR, 1990).

L'histoire de la maladie d'Alzheimer et les nombreuses polémiques qui s'y rattachent permettent d'expliquer un certain flou nosologique existant dans la dénomination même de la maladie. Il existe en effet pas moins de six appellations principales pour définir une constellation d'entités gravitant autour du vieillissement pathologique : démence sénile, démence présénile, maladie d'Alzheimer (au sens restreint), démence sénile de type Alzheimer, maladie d'Alzheimer (au sens large) et démence de type Alzheimer (THOMAS et coll., 1989). Aujourd'hui, les neurologistes acceptent le vocable «démence sénile de type Alzheimer» ou simplement «Maladie d'Alzheimer» qui englobe aussi bien la démence pré-sénile que sénile (MACE et coll., 1991). Certains auteurs (EDWARDS, 1993; THOMAS et coll., 1989) ont défini arbitrairement la forme pré-sénile comme étant l'apparition de la maladie d'Alzheimer avant l'âge de 65 ans et la forme sénile, après cet âge limite. Toutefois, le regroupement sous le nom de maladie d'Alzheimer présente certains avantages sur le plan humain. En effet, en raison de la connotation franchement péjorative de l'appellation «dément sénile», il est beaucoup plus acceptable pour une famille, qui parlera plus facilement d'un parent atteint d'une maladie d'Alzheimer, que d'un parent dément. C'est donc ce terme de maladie d'Alzheimer ou, en abrégé, MA qui sera utilisé dans la suite de ce travail.

L'histoire de la MA débute véritablement en 1906. En cette année-là, Aloïs Alzheimer, un psychiatre allemand, examine le cerveau d'une patiente qui décède quatre ans après le début d'une maladie évoluant rapidement vers une démence. Au microscope, Alzheimer observe des modifications des neurofibrilles et le dépôt d'une substance particulière dans le cortex cérébral (OCTAVE, 1994). C'est en 1911 que Kraepelin propose de donner à cette affection pré-sénile le nom de son assistant, Alzheimer. À cette époque, et pendant de nombreuses années par la suite, on considéra bien à part les démences séniles. Ce n'est que bien plus tard, comme vu ci-avant, que l'on a regroupé, sous le terme de MA, la maladie décrite par Alzheimer et les démences séniles «dégénératives» présentant les mêmes stigmates neuropathologiques, mais survenant à un âge plus avancé (DONNET et coll., 1991).

Après six décennies de peu d'activités, l'attention scientifique sur la MA s'amplifie en 1970, lorsque Tomlinson et ses collaborateurs démontrent que plus de 5 % de personnes souffrant de démence avaient les mêmes lésions décrites par Aloïs Alzheimer (TABATON, 1994). En 1985, un constituant majeur de la substance amyloïde des plaques séniles est purifié par Masters et coll. : il s'agit d'un peptide de 42-43 acides aminés appelé peptide A4. En 1987, Kang et coll. font état de la découverte d'une protéine appelée le précurseur du peptide amyloïde ou APP (Amyloid Peptide Precursor) (OCTAVE, 1994). Depuis lors, des recherches se sont intensifiées avec le réel espoir de percer le mystère de la MA. Par exemple, entre janvier 1990 et décembre 1992, 3803 articles scientifiques sur la MA ont été publiés (MUNOZ, 1994).

### **3.2 Caractéristiques cliniques**

Chaque personne réagit différemment à la MA, mais il existe des symptômes communs. PUEL et coll. (1991) mentionnent que la MA se caractérise par le classique syndrome aphaso-apraxo-agnosique auquel s'associent des troubles de la mémoire, du raisonnement et du jugement, des modifications du comportement et de la personnalité. Ils distinguent trois phases : initiale, évoluée et finale.

La phase initiale se caractérise par l'installation insidieuse, chez un sujet âgé de moins de 65 ans, d'un trouble de la mémoire qui représente la première plainte de l'entourage et parfois du patient lui-même. Au tout début, ces troubles prennent la forme d'un oubli banal qui cependant attire l'attention par son caractère particulièrement fréquent. Plus tard, ces oublis prennent plus d'importance et surviennent pour des faits moins ordinaires : difficultés à se repérer dans les endroits inconnus, à retrouver les noms usuels... À ce stade, le langage se caractérise essentiellement par un manque du mot, par un appauvrissement du stock lexical; une dysorthographe, bien qu'encore discrète, complète le tableau. Sur le plan praxique, on relève une difficulté à exécuter sur commande ou par imitation des gestes arbitraires ou symboliques. À cet ensemble de perturbations mnésiques et instrumentales se surajoutent des troubles du raisonnement et du jugement appréciés par une difficulté à réaliser des tâches complexes, à résoudre des problèmes arithmétiques simples. Enfin, des troubles de personnalité comme une exagération, un changement de traits de caractère ou des modifications de l'humeur sont classiques.

La phase évoluée survient dans la majorité des cas après une période de deux à quatre ans. L'aggravation des troubles mnésiques conduit à une désorien-

tation temporelle et spatiale. Cette difficulté à se reconnaître dans les lieux familiers marque une étape importante dans la perte de l'autonomie. Sur le plan intellectuel, les troubles du raisonnement et du jugement se caractérisent par de grandes difficultés puis une incapacité à s'adapter à toute situation nouvelle, ce qui se traduit d'abord par une perte des initiatives puis par un abandon des tâches habituelles et des distractions favorites. Sur le plan linguistique, le manque du mot isolé de la phase initiale s'est enrichi d'un tableau sémiologique proche de l'aphasie transcorticale sensorielle : le discours spontané est au mieux peu informatif mais le plus souvent incohérent. Sur le plan praxique, il existe une incapacité partielle ou totale à réaliser les gestes de la vie courante (habillage, toilette, nourriture), à poursuivre les distractions favorites (bricolage, tricot...). Sur le plan gnosique, l'élément le plus habituel et le plus perceptible est représenté par une agnosie visuelle concernant d'abord les images puis les objets réels et les physionomies (dont celle des patients eux-mêmes qui perdent la capacité de se reconnaître dans un miroir).

La phase finale survient après une évolution de cinq à sept ans, le patient ayant perdu toute autonomie mentale et physique : malade grabataire, cachectique, incontinent, la plupart du temps mutique et souvent agité de manière confuse.

La figure 3.2 montre les principales structures intéressées par les lésions de la MA et les symptômes constitutifs de syndrome démentiel dont ces lésions sont responsables.

### **3.3 Caractéristiques histopathologiques et biochimiques**

Depuis Aloïs Alzheimer, ce sont les mêmes lésions qui permettent encore aujourd'hui au neuropathologiste de confirmer le diagnostic clinique de la MA. Ces lésions sont d'une part les dégénérescences neurofibrillaires, et d'autre part les plaques séniles (OCTAVE, 1994).

On peut voir sur la figure 3.3 la différence entre un cerveau normal (à gauche) et le cerveau d'un sujet dément du même âge (à droite). Successivement, le rouge, le jaune et le bleu correspondent à des consommations en glucose de moins en moins importantes. Chez le sujet dément, les régions consommant peu de glucose sont nettement plus nombreuses.

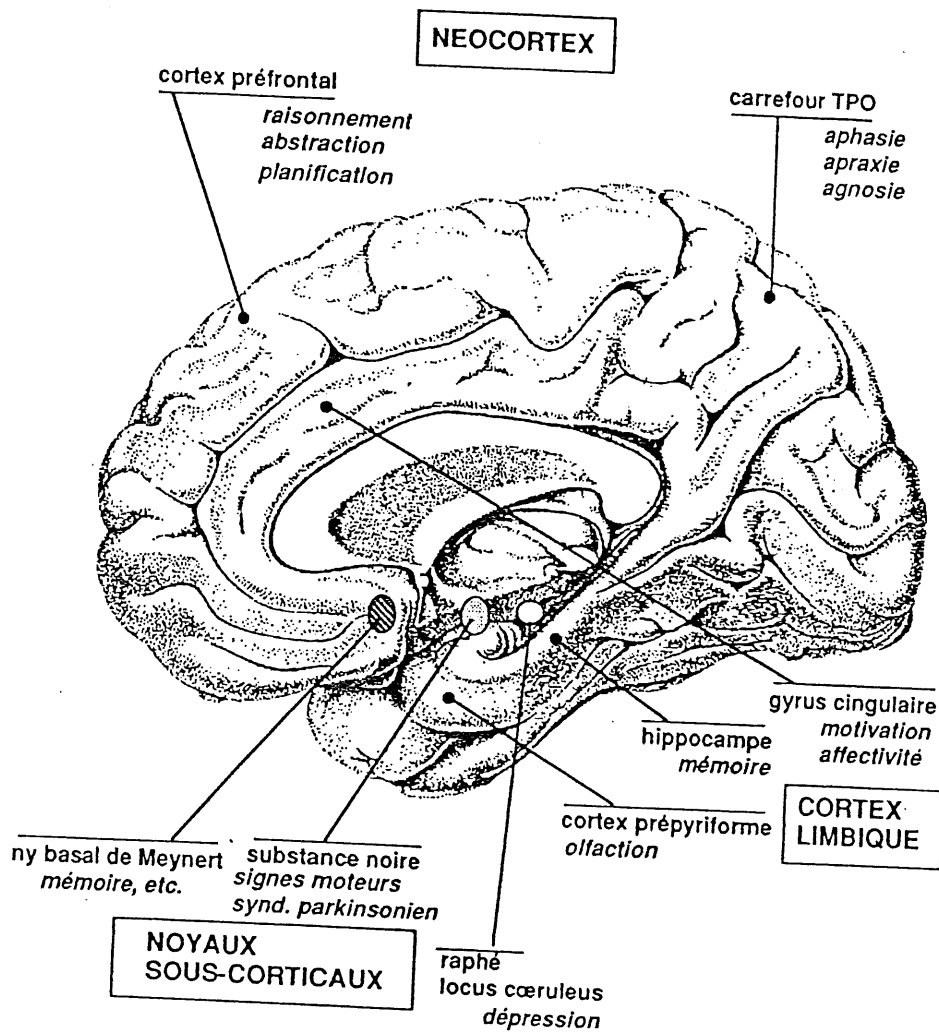


Figure 3.2 : Principales structures intéressées par les lésions de la maladie d'Alzheimer et les symptômes constitutifs de syndrome démentiel dont ces lésions sont responsables. [D'après DONNET et coll., 1991]

### 3.3.1 La dégénérescence neurofibrillaire

La dégénérescence neurofibrillaire (DNF) est une lésion intraneuronale formée de paires hélicoïdales de filaments (PHF) anormaux, dont le constituant majeur est une protéine associée aux microtubules : la protéine Tau (BRION et DUYCKAERTS, 1991; CRAPPER et coll., 1991). Cette structure cytologique est unique à l'espèce humaine et ne se retrouve jamais chez les animaux atteints d'une maladie cervicale. Cependant, les PNH sont souvent retrouvées dans différentes affections cérébrales humaines, comme la démence de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique retrouvées sur l'île de Guam (BOSISIO, 1988). En effet,

au moyen des techniques adéquates et des outils technologiques hautement sophistiqués, une accumulation d'aluminium dans les neurones porteurs de DNF a été observée. Cependant les DNF obtenues par administration d'aluminium à l'animal comportent des faisceaux de filaments rectilignes; elles n'ont donc pas les caractéristiques ultrastructurales des PHF observées dans la MA (BRION et DUYCKAERTS, 1991). La figure 3.4 laisse voir des neurones à l'intérieur desquels on trouve des filaments hélicoïdaux appariés deux à deux selon une structure tridimensionnelle caractéristique : ce sont les dégénérescences neurofibrillaires.

Les protéines Tau sont des éléments constitutifs du cytosquelette (FRIGARD et coll., 1994). Les protéines Tau normales forment une famille de six isoformes dont la masse moléculaire s'échelonne entre 45 et 62 kDa. Elles jouent un rôle dans la stabilisation des microtubules, en fonction de leur état de phosphorylation. En effet, la phosphorylation des protéines Tau entraîne la dépolymérisation des microtubules. Dans la MA, les protéines Tau sont anormalement phosphorylées et s'agrègent sous la forme de PHF dans les neurones en dégénérescence.

### 3.3.2 La plaque sénile

La plaque sénile (PS) ou neuritique est une lésion extracellulaire sphérique contenant un noyau de substance amyloïde entouré de neurites dégénérés (OCTAVE, 1994).

Le constituant majeur de la substance amyloïde est un peptide de 39 à 43 acides aminés, appelé peptide  $\beta$ A4. Ce dernier est un produit de protéolyse d'un précurseur, l'APP (Amyloid Peptide Precursor) qui appartient à une famille de protéines générées par épissage alternatif. D'autres éléments sont également trouvés dans ces dépôts amyloïdes tels que l'apolipoprotéine E, l' $\alpha$ 1-antichymotrypsine et des constituants de la matrice extracellulaire (protéoglycannes...). La séquence d'événements qui conduit à l'accumulation du peptide  $\beta$ A4 reste inconnue. Dans certaines formes familiales de la MA, des mutations sur le gène de l'APP pourraient conduire à une production accrue de peptide  $\beta$ A4 et son accumulation sous forme de dépôts amyloïdes (BUÉE et coll., 1994). Les dépôts de  $\beta$ A4 dans la MA résulteraient donc d'un processus protéolytique défaillant de l'APP ou d'une modification de son expression.



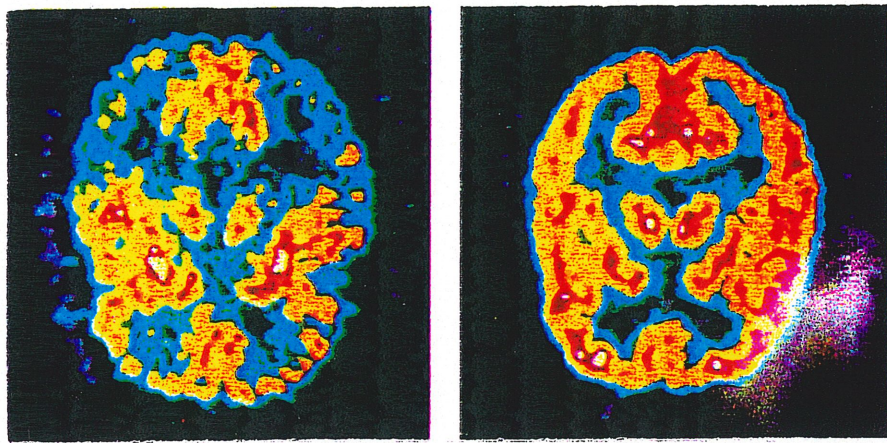


Figure 3.3 : Différence entre un cerveau normal (à gauche) et le cerveau d'un sujet alzheimerien du même âge (à droite). [D'après EPELBAUM et LAMOUR, 1990].

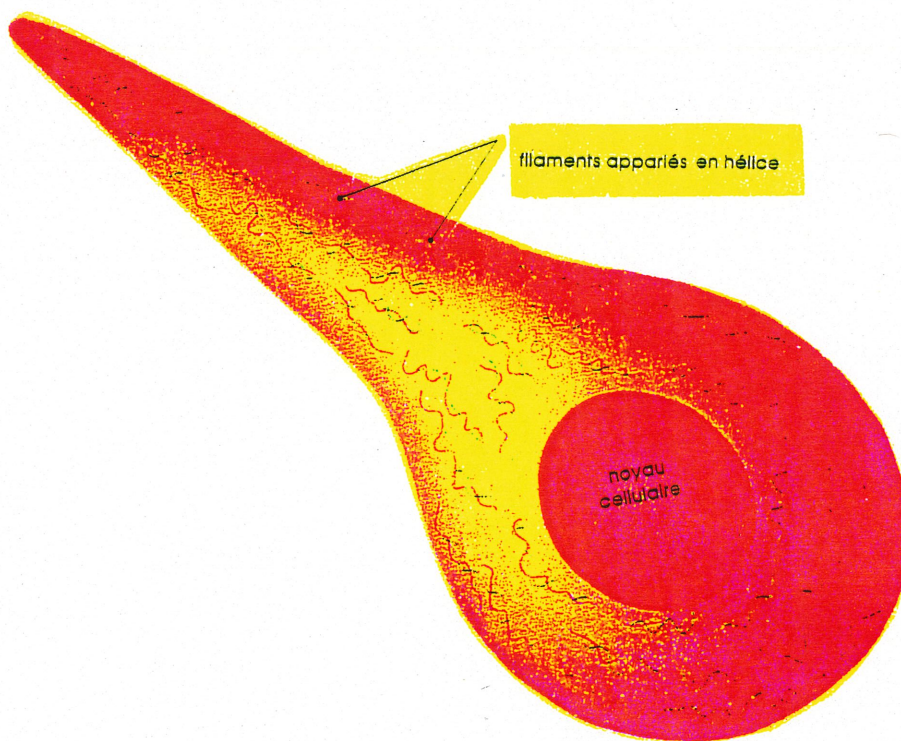


Figure 3.4 : Dégénérescence neurofibrillaire. [D'après EPELBAUM et LAMOUR, 1990].



Ces lésions intéressent essentiellement le cortex cérébral, les noyaux gris centraux, le thalamus, le noyau amygdalien et, occasionnellement, le tronc cérébral. Les plaques séniles sont présentes dans plusieurs maladies impliquant le cerveau humain comme le cerveau animal, et elles sont parfois associées à des maladies d'origine virale (BOSISIO, 1988).

La figure 3.5 représente la plaque sénile constituée, au centre, d'un dépôt de la protéine amyloïde. Elle est entourée de prolongements nerveux anormaux et de cellules gliales (le tissu de soutien du cerveau) proliférant de manière anormale, sans doute en réaction à la formation de la plaque.

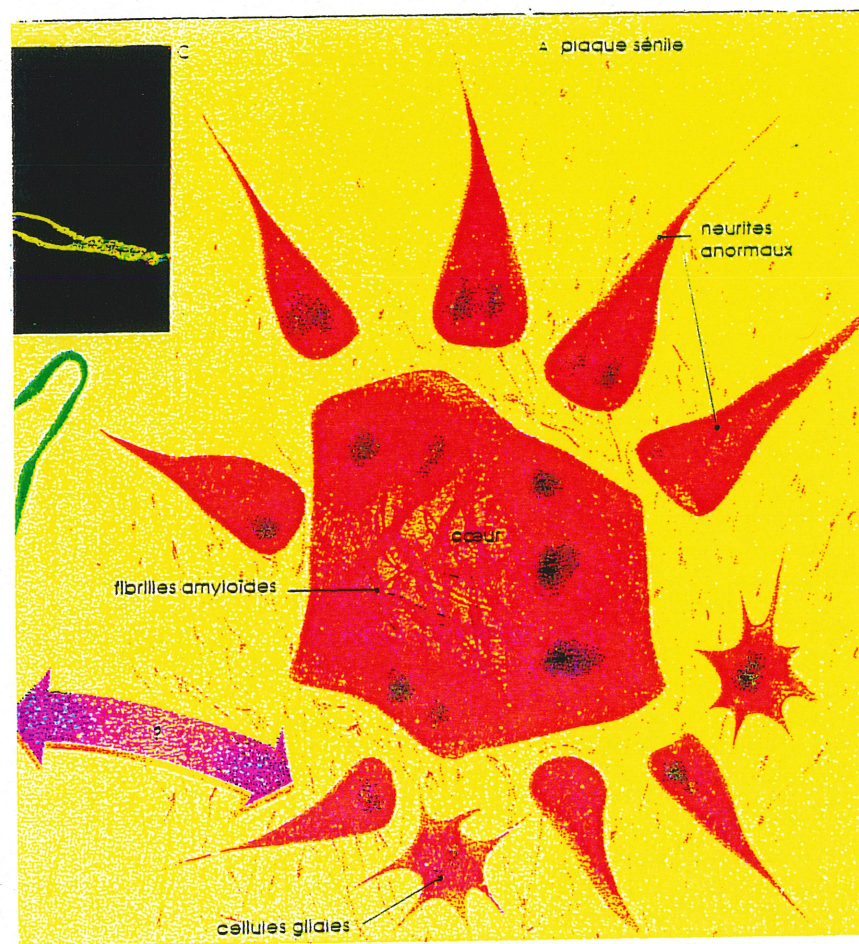


Figure 3.5 : Plaque sénile. [D'après EPELBAUM et LAMOUR, 1990].



En définitive, la figure 3.6 schématise la façon dont débute la MA.

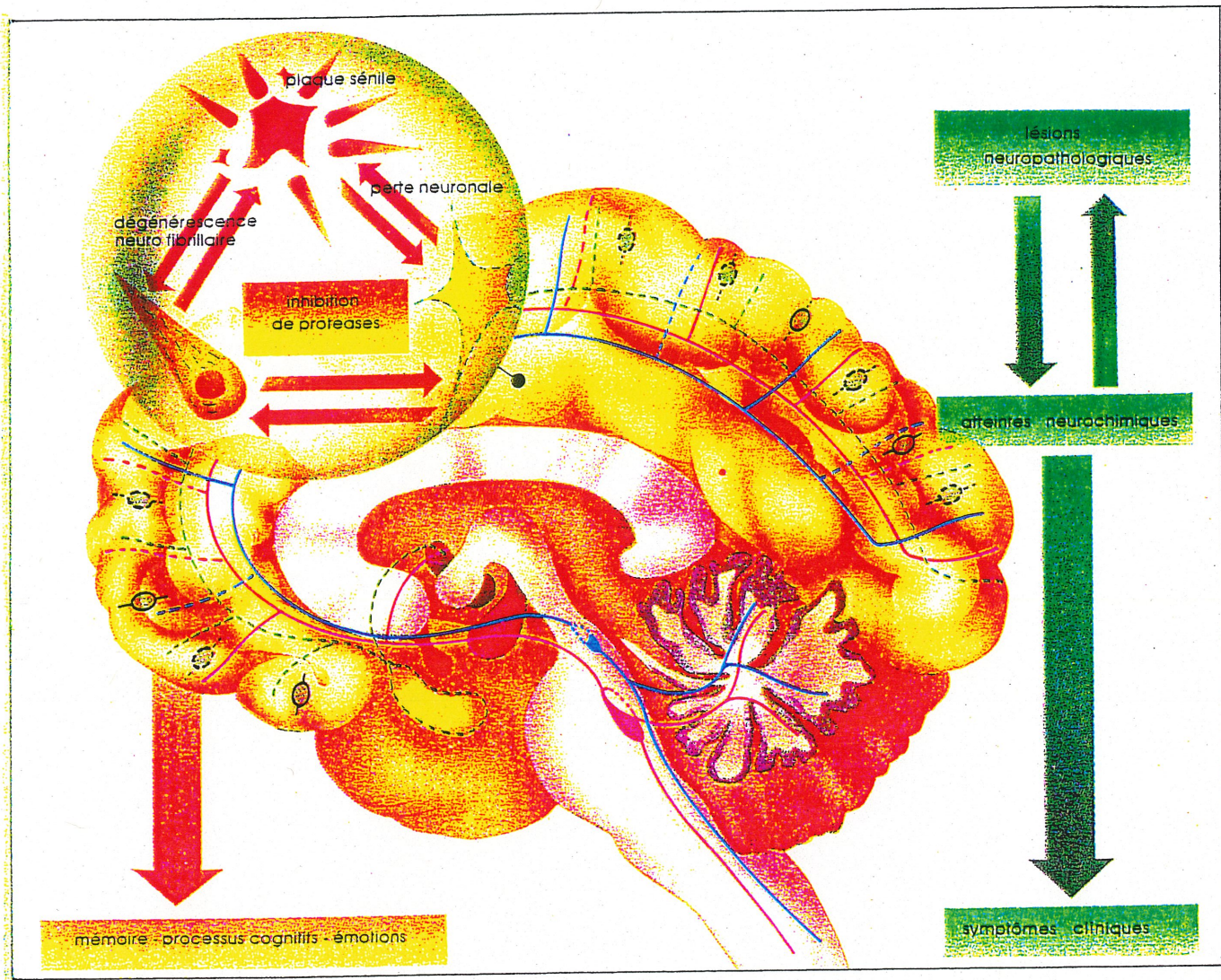


Figure 3.6 : Schéma-résumé de la façon dont débute la maladie d'Alzheimer.  
[D'après EPELBAUM et LAMOUR, 1990].

### 3.4 Causes

La (ou les) cause(s) de la MA dans la très grande majorité des cas est encore méconnue (SIGNORET, 1991). De multiples hypothèses physiopathologiques ont tenté ou tentent d'expliquer la genèse de la maladie. Certaines ont perdu de leur actualité, d'autres, plus récentes, paraissent plus attrayantes (PUEL et coll., 1991).

Pour leur part, EPELBAUM et LAMOUR (1990) ont envisagé quatre principales hypothèses étiologiques:

#### 3.4.1 Hypothèse toxique de l'aluminium

L'implication de l'aluminium dans l'étiopathogénie de la MA est basée sur les observations suivantes :

1. La dialyse réalisée avec de l'eau non purifiée, riche en aluminium (> 30 µg/L) peut induire rapidement une encéphalopathie chez les dialysés (ALFREY et FROMENT, 1990).
2. Le cerveau des patients atteints de la MA contient des taux inhabituellement élevés d'aluminium. Le métal serait concentré, sous forme d'alumino-silicates insolubles, dans les neurones et à l'intérieur des plaques séniles (EPELBAUM et coll., 1990).
3. L'exposition professionnelle à l'aluminium augmente le risque de l'apparition de troubles neurologiques (RIFAT et coll., 1990).
4. Des injections intracrâniennes d'aluminium chez l'animal provoquent des dégénérescences neurofibrillaires (WISNIEWSKI et STURMAN, 1989).
5. Un traitement expérimental utilisant la desferioxamine, un chélateur naturel de l'aluminium, retarderait la progression de la MA (CRAPPER et coll., 1991).

Par conséquent, l'exposition à l'aluminium a été abondamment étudiée en épidémiologie et, plus spécifiquement, la problématique de l'aluminium dans l'eau potable. Le chapitre 4 aura l'honneur de débattre de ce point important.

Pour l'heure, les trois autres hypothèses sont résumées ci-après.

#### 3.4.2 Hypothèse immunologique

Cette hypothèse suppose une attaque du cerveau par l'organisme lui-même, impliquant la production d'anticorps (qualifiés d'auto-anticorps) dirigés contre certaines structures du cerveau et entraînant leur destruction.

Pour rendre l'hypothèse vraisemblable, il faut en effet démontrer que la barrière entre le sang (lieu de production des anticorps) est altérée et que sa perméabilité anormale permet le passage des anticorps du sang vers le cerveau, ce qui est loin d'être le cas.

#### 3.4.3 Hypothèse virale

Cette idée provient de l'existence bien démontrée de démences transmissibles chez l'homme. La forme la mieux connue est la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Il existe cependant des arguments contre la nature infectieuse de la MA : celle-ci n'est pas transmissible à l'animal et aucune particule infectieuse n'a été observée dans le cerveau, même en microscopie électronique.

#### 3.4.4 Hypothèse génétique

Des cas familiaux ont été décrits. Mais les facteurs génétiques ne sont sans doute pas seuls en cause. Par exemple, l'étude du scanner (Figure 3.7) de deux jumeaux vrais dont l'un d'eux seulement était alzheimerien a démontré l'insuffisance de cette hypothèse. En effet, si les gènes étaient la seule cause de la MA, alors des jumeaux vrais développeraient toujours ensemble les mêmes dégénérescences au cerveau.

### 3.5 **Traitement**

Les recherches neuroanatomiques et biochimiques réalisées à partir de tissu humain *post-mortem* ont permis une meilleure compréhension de la pathophysiologie de la maladie. Cependant, comme signalé auparavant, la compréhension des mécanismes sous-jacents est compromise par l'absence d'un modèle animal approprié. Les primates âgés développent des plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires mais les études en laboratoire sont difficilement réalisables du fait des coûts d'exploitation et de la longue durée de vie de ces animaux (DOURNAUD et coll., 1994). En effet, les primates utilisés



vivent vingt à trente ans, voire plus..., une durée bien longue pour un chercheur !

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement médicamenteux efficace pour la MA (ALLAIN et coll., 1994; SOCIÉTÉ ALZHEIMER DU CANADA, 1995). Cependant, la recherche destinée à trouver un traitement pour cette maladie a résulté en une augmentation du nombre de médicaments qui sont actuellement mis à l'essai : la Tacrine ou Cognex, l'Alzène, l'Ondansétron, la Besipirdine... Les procédures qui doivent être suivies pour chacun de ces médicaments sont précises et on doit y consacrer beaucoup de temps, environ douze ans (SOCIÉTÉ ALZHEIMER DU CANADA, 1995).

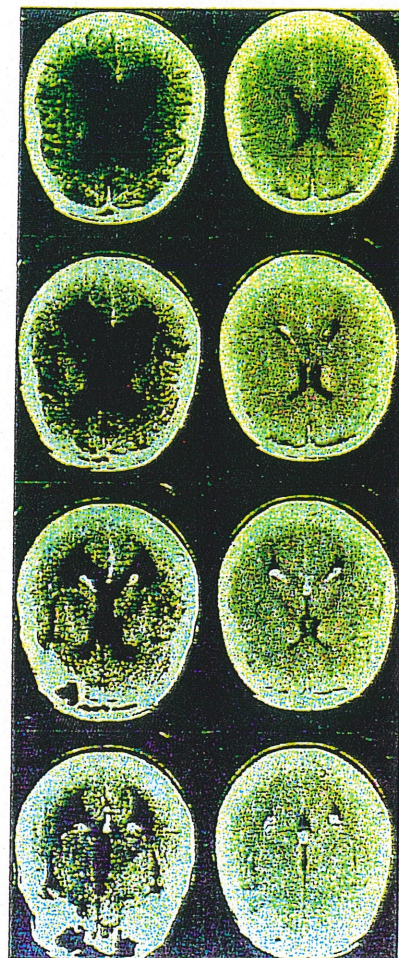


Figure 3.7 : Scanner cérébral de deux jumeaux vrais, dont l'un est alzheimerien (à gauche), alors que l'autre (à droite) n'est pas atteint.  
[D'après EPELBAUM et LAMOUR, 1990].

### 3.6 Impact socio-économique

La MA est devenue un problème majeur de santé pour nos sociétés. En Amérique du Nord, elle est la quatrième plus importante cause de décès, après les cardiopathies, le cancer et les accidents vasculaires cérébraux (THOMAS et coll., 1989). C'est une maladie dont l'incidence et la prévalence approchent rapidement des proportions épidémiques. La raison majeure est attribuée à un des grands succès de notre siècle : le vieillissement. En effet, il y a eu accroissement de personnes âgées de plus de 65 ans (susceptibles de contracter la MA), par déclin de la natalité et surtout par augmentation de l'espérance de vie moyenne des individus, particulièrement de la population féminine.

La MA frappe actuellement plus de 250 000 individus au Canada (SOCIÉTÉ ALZHEIMER DU CANADA, 1995) et plus de 25 000 au Québec (DASTOOR et coll., 1989), environ 300 000 en France et 1.3 millions aux États-Unis. Dans le monde, d'après les prévisions les plus optimistes de l'OMS, il y aurait 240 millions de sujets atteints en l'an 2025! (THOMAS et coll., 1989). Le tableau 3.1 donne une idée de l'accroissement, sur vingt ans, des populations alzheimeriennes de quelques pays.

TABLEAU 3.1 : AUGMENTATION PROJETÉE DES POPULATIONS ALZHEIMÉRIENNES DE QUELQUES PAYS, 1980 - 2000. [D'après JORM, 1986].

Pays	Augmentation projetée (%)
AUSTRALIE	52
CANADA	51
ÉTATS-UNIS	41
GRANDE BRETAGNE	13
NOUVELLE ZÉLANDE	44
SUÈDE	13

L'incidence et la prévalence exactes de la MA sont actuellement inconnues car il n'existe pas de test suffisamment spécifique, à part la biopsie ou l'autopsie,

pour établir un diagnostic sûr de la maladie. Cependant, la prévalence de l'affection dans les populations d'âge supérieur à 65 ans varie selon les études entre 1% et 5,8%. Cette prévalence augmente avec l'âge et est plus importante chez la femme que chez l'homme (THOMAS et coll., 1989). Une étude multicentrique canadienne a estimé cette prévalence à un peu plus de 5% (JOANETTE et coll., 1994).

Selon THOMAS et son groupe (1989), l'incidence annuelle se situerait autour de 3 pour mille et augmenterait aussi avec l'âge.

Avec le vieillissement de la population, la MA imposera à la société un fardeau économique toujours plus lourd. MAX (1993) fait état des études nord-californiennes sur les coûts des soins requis par un alzheimerien. Il en ressort que chaque patient coûte environ 47 000 \$, ajustés aux dollars de 1990. Cette charge s'alourdit de plus en plus, quand on sait que cette maladie dure entre 10 et 15 ans (ALTMAN, 1986). Toujours d'après MAX (1993), le gouvernement fédéral américain a dépensé 283.4 millions de dollars en recherche sur la MA, pour l'année 1992.

La MA est donc non seulement un problème biologique, mais aussi un fardeau économique imposé à la société; cette charge augmentera sans doute dans les années à venir.

### 3.7 **Communication avec le public**

D'après l'*American Water Works Association* (AWWA, 1995), plusieurs facteurs influencent le jugement des personnes à propos de l'acceptabilité du risque. Utiliser de l'alun pour le traitement des eaux potables peut être perçu comme un risque significatif pour la santé, non parce que la science a prouvé une relation entre l'aluminium et la MA, mais plutôt parce que l'exposition est involontaire, culturellement symbolique (l'eau est hypothétiquement pure) et institutionnellement contrôlée. Il est essentiel que les producteurs d'eau considèrent ces facteurs dans leurs décisions impliquant l'utilisation d'alun. Sinon, il pourrait y avoir un manque de crédibilité et de confiance du public envers les activités des producteurs d'eau.

Une des façons les plus efficaces que ces derniers ont de forger une relation positive solide avec ceux qu'ils desservent, est d'impliquer la population dans le

processus de prise de décision : sa participation peut aller du simple échange d'information à des comités de citoyens, jusqu'à la négociation formelle.

Une autre façon est d'associer aussi les médias car ils peuvent créer l'événement ou en changer l'importance, étant donné que chaque individu réagit de façon différente à un même message.

### 3.8 Conclusion

La MA est une démence neurodégénérative fréquente chez les personnes de 65 ans et plus. Elle a pour signe cardinal la présence de troubles de mémoire épisodique, prenant place insidieusement et plus souvent très tôt en cours d'évolution. Les études anatomiques *post-mortem* ont montré que des altérations histologiques sévères sont invariablement trouvées, chez les patients, dans les aires néo-corticales, et en particulier dans la formation hippocampique et le cortex entorhinal.

L'accroissement de la population très âgée dans les prochaines décennies laisse prévoir une augmentation importante du nombre de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer, ce qui pose donc un problème de santé publique considérable.



## 4 LA MA EN RELATION AVEC L'ALUMINIUM DE L'EAU POTABLE

L'accumulation de l'aluminium dans les neurones et les plaques séniles est bien établie chez l'alzheimérien. Mais cette présence d'aluminium indique-t-elle son rôle étiopathogénique?

Un grand débat divise actuellement le monde scientifique quant au rôle exact de l'aluminium dans l'eau potable et l'incidence de la MA. Afin d'examiner cette possibilité, six études épidémiologiques majeures ont été entreprises et publiées. Ce chapitre en fait l'écho.

Les caractéristiques et les résultats de chaque étude sont brièvement donnés, puis suit la conclusion de l'ensemble des études. Les discussions et commentaires sont réservés pour le cinquième chapitre.

### 4.1 Études épidémiologiques

Pour déterminer le risque que représente une substance, il faut évaluer à quel point les individus y sont exposés. La relation exposition-effet ou dose-réponse peut être déterminée au moyen d'études toxicologiques (expérimentales), surtout pour l'animal et d'études épidémiologiques (écologiques), avantageuses pour l'homme (TREMBLAY, 1994)

Les études épidémiologiques sont classées en deux catégories : étude descriptive et étude étiologique ou analytique (le cas présent). En effet, cette dernière catégorie consiste à démontrer une association de causalité entre une certaine exposition, mesurée par des indicateurs d'exposition (exemple, l'aluminium), et une certaine maladie, mesurée par des indicateurs de santé (exemple, taux d'incidence) (OUELLET, 1992). La figure 4.1 montre que cette preuve de causalité doit être faite en déterminant d'une part l'exposition et, d'autre part, l'état de santé des populations soumises au risque environnemental.

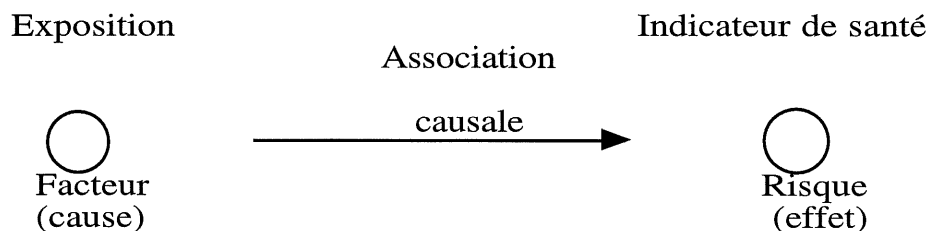


Figure 4.1 : Modèle de causalité entre une exposition et un indicateur de santé.  
[D'après OUELLET, 1992].

La comparaison est le fer de lance de l'épidémiologie. Ainsi utilise-t-on des études de cohorte ou de cas-témoins. Les études cas-témoins sont appropriées au cas présenté dans ce travail. En effet, elles sont particulièrement indiquées pour l'analyse de l'étiologie des maladies dont la période d'incubation est longue. Elles sont spécialement efficaces pour identifier les facteurs de risque auxquels est exposée une proportion importante de la population. En plus, elles ont l'avantage d'être rapides et peu coûteuses (TREMBLAY, 1994).

Cependant, les études épidémiologiques peuvent être limitées par des paramètres comme la puissance statistique, le biais, le facteur de confusion... (De WALSH, 1994).

Plusieurs termes sont employés dans ce chapitre. Le lecteur est vivement invité à consulter le lexique, au début de ce travail, car la terminologie utilisée est nécessaire à la compréhension du concept de risque environnemental.

#### 4.1.1 Études I et II

Dans les années 80, deux études épidémiologiques semblables ont eu lieu en Norvège : approche écologique, comparaison des variations géographiques de mortalité en rapport avec des mesures d'aluminium dans l'eau potable. La première (VOGT, 1986) a été publiée en Norvégien avec un résumé en anglais. La deuxième (FLATEN, 1987), une thèse, est entièrement accessible en anglais.

Vogt divise la population du Sud de la Norvège en cinq zones géographiques, conformément à la concentration d'aluminium dans l'eau potable. La teneur la plus faible est de 20 µg/L et la plus forte 200 µg/L. Les données sur la qualité de l'eau, de 1982-83, ont été obtenues auprès de la *Norwegian Geological Survey*. La mortalité causée par les démences pré-sénile et sénile, pour la période de 1969-83, a été utilisée comme indicateur de la fréquence de la MA. Cette information a été tirée des registres de décès du *Norwegian Central Bureau of Statistics*. Vogt trouve que le risque relatif de décès provenant de la démence sénile est de 1.48 fois plus élevé dans les zones à forte concentration que celle où la teneur en aluminium est faible. Des corrélations entre les taux de mortalité causée par la MA et les concentrations d'aluminium dans l'eau potable sont statistiquement significatives, surtout dans les zones à fortes pluies acides.

Flaten, lui, divise l'ensemble de la Norvège en 193 zones géographiques,

d'au moins 10 00 habitants chacune. Les taux de décès causés par la démence ont la même source que ceux de Vogt, mais sur une période de quatre ans : de 1974 à 1983. Quatre échantillons d'eau potable, un pour chaque saison, ont été collectés de 1982-83 à partir de chacune des 384 stations de traitement d'eau, alimentant 71 % de la population norvégienne. Les teneurs moyennes en aluminium ont été calculées pour chaque zone. Le chercheur norvégien trouve des résultats statistiquement significatifs ( $P < 0.001$  pour les hommes et  $P < 0.0001$  pour les femmes). Ainsi, pour les zones où les concentrations d'aluminium étaient estimées à moins de 0.05 mg/L, entre 0.05 - 0.2 mg/L et supérieures à 0.2 mg/L, les taux de mortalité sont respectivement de 25.1, 28.8 et 33.2 pour les hommes; et de 38.3, 45.7 et 54.4 pour les femmes. Prenant le groupe le moins exposé comme base, Flaten arrive alors à un risque relatif (RR) de 1.15 pour le groupe moyen et de 1.32 pour le groupe le plus exposé. Le tableau 4.1 indique une corrélation, quoique faible, entre les teneurs en aluminium dans l'eau potable et la mortalité causée par la démence.

TABLEAU 4.1 : RISQUES RELATIFS DE LA DÉMENCE EN FONCTION DES CONCENTRATIONS D'ALUMINIUM DANS L'EAU POTABLE.  
[Adapté de FLATEN, 1990].

Maladie et sexe	Al dans l'eau potable (mg/L)	Nombre de cas	Taux de mortalité	95% IC	RR
Démence (Hommes)	< 0.05	1559	25.1	23.8 - 26.4	1.00
	0.05 - 0.20	3550	28.8	27.8 - 29.7	1.15
	> 0.20	533	33.2	30.3 - 36.0	1.32
Démence (Femmes)	< 0.05	2177	38.3	36.7 - 39.9	1.00
	0.05 - 0.20	5997	45.7	44.5 - 46.8	1.19
	> 0.2	913	54.4	50.8 - 58.0	1.42

Avant de clore cette sous-section, le lecteur est avisé que seuls les résultats de Flaten sont illustrés ici, en raison de leur entière accessibilité.

#### 4.1.2 Étude III

Une étude semblable, menée en Angleterre et au pays de Galles par MARTYN et ses collègues, fut publiée en 1989. L'étude porte sur 88 comtés, choisis pour représenter une vaste gamme de concentrations d'aluminium dans l'eau potable. Ces informations, portant sur les dix années passées, ont été recueillies auprès des autorités municipales et des compagnies distributrices d'eau. Les taux de la MA dans la population de 40 à 70 ans de chaque district ont été estimés à partir des données des Centres neuroradiologiques, de 1983-85 et de 1984-86. Ces taux ont été ajustés pour compenser les différences de distance parcourue par les patients et les différences de la taille de la population desservie par ces Centres. C'est ainsi que furent formés quatre groupes : les probables alzheimeriens (445), les possibles alzheimeriens (221), les patients atteints d'autres démences (519) et ceux souffrant d'épilepsie (2920).

L'équipe de Martyn trouve que le RR de la MA est 1.5 fois plus élevé dans les districts où la teneur moyenne en aluminium excède 0.11 mg/L que ceux ayant une teneur inférieure à 0.01 mg/L.

L'examen détaillé du tableau 4.2 indique que ce risque ne concerne que la catégorie de «probables alzheimeriens». Dans ce groupe, pour les zones où la teneur en aluminium dépasse 0.01 mg/L, le RR va de 1.3 à 1.5, encore qu'une relation dose-réponse ne soit pas tellement évidente. En effet, Martyn et ses collaborateurs ne trouvent pas de linéarité concernant la relation cause-effet. Lorsque l'analyse se limite au sous-groupe de la population âgée de moins de 65 ans, une évidente relation entre la concentration d'aluminium et le RR pour les probables alzheimeriens se dégage bien du tableau 4.3. L'augmentation de la teneur en aluminium ne donne pas de corrélations significatives pour les autres catégories : les possibles alzheimeriens, les patients souffrant d'autres démences et les épileptiques.

#### 4.1.3 Étude IV

Une étude épidémiologique transversale a été tentée en France, dans la région de Gironde (MICHEL et coll., 1991). Les alzheimeriens (40 probables, 11 possibles) ont été identifiés parmi les sujets âgés de moins de 65 ans dans 37 communes, à partir des données cliniques. Pour chacune de ces 37 communes, plusieurs paramètres (nombre de puits, profondeur, teneur en aluminium) ont été considérés.

**TABLEAU 4.2 : RISQUES RELATIFS (95% IC) DE LA MA POUR TROIS GROUPES DE PATIENTS EN FONCTION DE LA CONCENTRATION D'ALUMINIUM DANS L'EAU POTABLE.**  
[D'après MARTYN et coll., 1989].

Concentration en aluminium (mg/L)	Probable alzheimeriens (n = 445)	Possibles alzheimeriens (n = 221)	Autres malades (n = 519)	Épilepsie (n = 2920)
0.00 - 0.01	1.0	1.0	1.0	1.0
0.02 - 0.04	1.5 (1.0-2.2)	1.1 (0.7-1.8)	1.2 (0.9-1.7)	0.9 (0.8-1.1)
0.05 - 0.07	1.4 (1.0-1.9)	1.1 (0.7-1.7)	1.1 (0.8-1.4)	0.9 (0.8-1.0)
0.08 - 0.11	1.3 (0.9-2.0)	0.8 (0.5-1.4)	1.0 (0.7-1.4)	0.9 (0.8-1.1)
> 0.11	1.5 (1.1-2.2)	1.2 (0.7-1.9)	1.2 (0.8-1.6)	0.9 (0.8-1.1)

**TABLEAU 4.3 : RISQUES RELATIFS (95% IC) DE LA MA POUR DIVERS PATIENTS (40 - 64 ANS) EN FONCTION DE LA CONCENTRATION D'ALUMINIUM DANS L'EAU POTABLE.**  
[D'après MARTYN et coll., 1989].

Concentration en aluminium (mg/L)	Probable alzheimeriens (n = 307)	Possibles alzheimeriens (n = 153)	Autres malades (n = 372)	Épilepsie (n = 2461)
0.00 - 0.01	1.0	1.0	1.0	1.0
0.02 - 0.04	1.4 (1.0-2.2)	0.9 (0.5-1.5)	1.2 (0.8-1.7)	1.0 (0.8-1.1)
0.05 - 0.07	1.4 (1.0-2.2)	1.1 (0.7-1.8)	1.1 (0.8-1.6)	0.9 (0.8-1.1)
0.08 - 0.11	1.6 (1.0-2.5)	0.6 (0.3-1.2)	1.2 (0.8-1.8)	1.0 (0.9-1.2)
> 0.11	1.7 (1.1-2.7)	0.9 (0.5-1.6)	1.2 (0.8-1.8)	1.0 (0.8-1.1)

Dans une première analyse, l'équipe de Michel note une corrélation positive entre la prévalence de la MA et les concentrations d'aluminium dans l'eau potable, pour les probables alzheimeriens (Tableau 4.4).

TABLEAU 4.4 : PRÉVALENCE (%) DE LA DÉMENCE EN RELATION AVEC LA CONCENTRATION D'ALUMINIUM DANS L'EAU POTABLE.  
[Modifié de MICHEL et coll., 1991].

	Teneur en aluminium (mg/L)			
	< 0.01	0.02 - 0.04	0.05 - 0.07	> 0.08
Probable alzheimerien	0.00	1.2	1.6	5.8
Possible alzheimerien	0.00	0.3	0.6	1.3
Autre démence	0.00	0.4	1.4	0.6
Pas de démence	100	98.1	96.4	92.3
Nombre total	147	1984	506	155

Le RR a été estimé à 1.16 pour une augmentation de la teneur en aluminium de 0.01 mg/L, et est significativement différent de 1 ( $P=0.0014$ ). Pour une augmentation de 0.1 mg/L, le RR devient alors égal à 4.53. Cependant, une seconde tentative utilisant des données plus récentes de teneurs en aluminium ne montre aucune relation entre les concentrations d'aluminium présent dans l'eau potable et la prévalence de la MA.

#### 4.1.4 Étude V

Une association entre la MA et l'aluminium de l'eau potable a aussi été trouvée dans une étude «cas-témoins» canadienne (NERI et HEWITT, 1991).

L'étude s'est intéressée à la population âgée de 55 ans et plus. Des informations sur des alzheimeriens (2344) ou des patients souffrant de la démence présénile (290) ont été obtenues des registres des hôpitaux généraux de la provin-

ce de l'Ontario. Ces deux catégories de patients ont été assorties suivant l'âge et le sexe à des témoins (2232) n'ayant pas subi de diagnostic psychiatrique. L'exposition à l'aluminium a été estimée à partir des données de la qualité de l'eau potable correspondant au lieu de résidence du sujet, et fournies par le *Water Quality Surveillance Programme of the Ontario Ministry of the Environment*.

Les résultats sont donnés dans le tableau 4.5. Le rapport cas/témoin passe de 0.82 pour des teneurs en aluminium en-dessous de 0.01 mg/L à 1.20 pour des teneurs égales ou supérieures à 0.2 mg/L. Le RR augmente aussi avec la concentration d'aluminium. En effet, il évolue de 1.00 pour la plus faible teneur (0.01 mg/L) à 1.46 pour les plus fortes teneurs (0.2 mg/L et plus). Ces résultats viennent donc confirmer ceux de Martyn et de Flaten.

TABLEAU 4.5 : RISQUES RELATIFS DE LA MA POUR LES ALZHEIMÉRIENS ET LES TÉMOINS ASSORTIS EN FONCTION DE LA CONCENTRATION D'ALUMINIUM DANS L'EAU POTABLE. [D'APRÈS NERI ET HEWITT, 1991].

Concentration en aluminium (mg/L)	Alzheimériens	Témoins assortis	Rapport Cas/Témoins	RR estimé
< 0.01	14	17	0.82	1.00
0.01 - 0.099	1261	1361	0.93	1.13
0.10 - 0.199	442	425	1.04	1.26
> 0.200	515	429	1.20	1.46

#### 4.1.5 Étude VI

Une étude suisse échoue, quant à elle, à trouver une relation entre l'aluminium présent dans l'eau potable et les troubles mnésiques des octogénaires (WETTSTEIN et coll., 1991).

Cette importante recherche vient quelque peu démentir les résultats des autres études, et relancer ainsi la polémique autour du sujet.

## 4.2 Conclusion globale

Trois de ces études épidémiologiques, excluant celle de Vogt, concluent à une association positive entre l'aluminium de l'eau potable et la maladie d'Alzheimer. Deux ne peuvent établir de relation significative (Tableau 4.6). Ce tableau récapitulatif montre aussi l'accroissement du RR en fonction du diagnostic.

TABLEAU 4.6 : AUGMENTATION DU RISQUE RELATIF EN FONCTION DE LA PRÉCISION DU DIAGNOSTIC.

Étude	Lieu	Type	Rigueur	Gradient (Linéarité)	RR	[Al] (mg/L)
FLATEN	Norvège	Écologique	Faible	OUI	1.42	0.05-0.20
NERI	Canada	Cas-Témoins	Modérée	OUI	1.46	0.01-0.20
MARTYN	R.-Uni	Écologique	Modérée	NON	1.70	0.01-0.11
MICHEL	France	Transversale	Grande	OUI	4.53	0.01-0.08
WETTSTEIN	Suisse	Transversale	Grande	NON	-	0.004-0.098

Des résultats aussi peu déterminants et quelque peu contradictoires rendent difficile l'élaboration d'une conclusion définitive. Cette situation entretient, par conséquent, des points de vue opposés et divise le monde scientifique. D'un côté, il y a ceux qui affirment qu'il y a suffisamment de preuves circonstancielles qui supposent des mesures préventives pour réduire la quantité d'aluminium dans l'eau potable (CRAPPER et coll., 1991; FORBES, 1991; KRAUS, 1992). De l'autre côté, il y a ceux qui suggèrent que les niveaux élevés d'aluminium découverts dans le tissu cérébral résultent des mauvaises méthodes de test utilisées (JOHNSTONE, 1992; SPINK, 1992; WHALLEY et coll., 1992; WISNIEWSKI et coll., 1986).

Le chapitre cinq rend compte de ce débat houleux.



Les études épidémiologiques décrites au chapitre 4 ont été la cible de plusieurs critiques. Les reproches portent, entre autres, sur l'imprécision dans le diagnostic et la sélection des cas, la validité des informations concernant la qualité de l'eau potable, les appareils de mesure,... Tous ces facteurs de confusion pourraient venir atténuer l'hypothétique association entre l'aluminium de l'eau potable et la MA.

Les objections des uns et les réponses des autres sont présentées ci-après.

### 5.1 **Objections**

La sélection de la population à étudier est contestable puisqu'un diagnostic ferme de la MA ne peut avoir lieu qu'après le décès du patient.

Les études norvégiennes ont ignoré les effets de la migration de la population (WHALLEY, 1992). De plus, ces études montrent le lien entre l'aluminium présent dans l'eau et la démence en général plutôt que le lien avec la MA. L'usage des données de mortalité et le fait de ne pas faire la distinction entre les différentes causes de la démence sont donc critiquables. D'autant plus que les données de mortalité concernant la démence ont été trouvées avec de sérieux biais en Angleterre, en Écosse et en Australie (MARTYN et coll., 1989).

Whalley et ses collègues contestent aussi la validité de l'information concernant la qualité de l'eau potable à l'intérieur de petites régions géographiques. En effet, plusieurs études (BOSISIO, 1988; SIMPSON et coll., 1988; BOUATTOR, 1990) font état des variations saisonnières de la concentration d'aluminium dans l'eau du robinet.

Puisque la quantité d'aluminium contenue dans l'eau de consommation (0.02 à 0.05 mg) n'intervient que pour moins de 1 % des 5 à 10 mg ingérés par jour (MARTYN et coll., 1989), il est impossible que cette quantité infime soit impliquée dans la MA. De plus, il n'y pas une relation évidente dose-réponse dans le rapport de Martyn et ses collègues (DAVENPORT et GOODALL, 1992; BIRCHALL et CHAPPELL, 1989).

Il est reconnu que l'aluminium est responsable de l'encéphalopathie trouvée

chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale. Mais les lésions causées par cette «démence de dialyse» sont pathologiquement et cliniquement différentes de celles identifiées dans la MA (WISNIEWSKI et STURMAN, 1989).

La seconde tentative des études épidémiologiques françaises ne trouve plus de lien entre la MA et l'aluminium de l'eau potable. Ces derniers résultats sont plus valables car toutes les dernières mesures ont été effectuées dans le même laboratoire avec des méthodes beaucoup plus modernes. Ceci vient donc jeter un discrédit sur les résultats obtenus au cours de la première tentative.

Des injections intracrâniennes d'aluminium chez des animaux sensibles (lapins, chats) provoquent des dégénérescences neurofibrillaires (EDWARDSON et coll., 1991; CRAPPER et coll., 1991). Mais la structure de ces lésions est différente de celle trouvée chez les alzheimeriens. L'aluminium n'est donc pas responsable de la production de ces lésions dans la MA. De plus, les effets neurotoxiques peuvent dépendre de la méthode d'administration de l'aluminium, du sel d'aluminium utilisé et de l'animal (ARMSTRONG et coll., 1992).

Les recommandations concernant la réduction de la quantité d'aluminium dans l'eau potable (CRAPPER et coll., 1991) sont prématurées (SPINK, 1992; JOHNSTONE, 1992; SCHABAS et SMITH, 1993). Les risques reliés à la présence de l'aluminium dans l'eau potable sont encore hypothétiques. Au contraire, les effets sanitaires bénéfiques tirés de l'usage des sels d'aluminium comme coagulants dans le traitement de l'eau sont bien établis (LEVALLOIS, 1995).

La MA est multifactorielle, et l'aluminium n'est qu'un simple cofacteur parmi tant d'autres (JOHNSTONE, 1992).

## **5.2 Réponses : Application des critères de causalité de Hill**

Afin de tenir en compte tous les éléments de preuve scientifique, il est suggéré d'utiliser les critères de Sir Austin Bradford Hill (1965). Ce dernier propose huit critères de causalité pour évaluer la relation entre une maladie (ici, la MA) et un facteur causal potentiel (ici, l'aluminium).

### **5.2.1 Force de l'association**

Une association statistiquement significative entre les concentrations d'aluminium dans l'eau potable et le nombre de cas de la MA, évaluée par des

techniques épidémiologiques, a été révélée dans quatre pays différents, au cours des six études ( voir chapitre 4). Le risque relatif de la MA oscille entre 1.42 et 4.53 dans les régions géographiques caractérisées par des fortes concentrations d'aluminium, comparativement à celles qui ont des faibles teneurs.

L'enquête menée en Ontario par NERI et HEWITT (1991) est peut-être la plus convaincante. Plusieurs raisons militent en sa faveur :

- 1) Une association significative pour l'eau traitée et pas pour l'eau brute.
- 2) Le diagnostic des probables alzheimeriens provient des hôpitaux eux-mêmes (2344 alzheimeriens ont été assortis d'après l'âge, le sexe et le lieu de résidence à 2232 patients sans diagnostic psychiatrique, choisis au hasard). La province de l'Ontario possède un système universel de santé. Tous les résidents ont un accès égal aux diagnostics appropriés et aux tests requis concernant la précision diagnostique de la MA. Une seconde opinion de spécialistes est souvent requise et les critères concernant le diagnostic de la MA, proposés par McKhann et ses collègues en 1984, sont appliqués rigoureusement. De cette façon, la précision du diagnostic clinique de la MA est vraisemblablement grande.
- 3) Cette étude est du type cas-témoins. Elle est donc bien appropriée.
- 4) La concentration de l'aluminium dans l'eau utilisée est la moyenne mesurée sur une période de douze mois, et publiée par le Ministère de l'Environnement de l'Ontario. Cette procédure réduit considérablement l'incertitude quant à la variation annuelle de la concentration d'aluminium dans l'eau potable.
- 5) Le code postal utilisé pour le lieu de résidence donne aussi une information précise concernant la source de l'eau potable, et réduit de ce fait l'incertitude quant à l'origine de l'eau.

D'une manière importante, une étude épidémiologique suisse ne réussit pas à trouver un lien entre l'altération cognitive et l'aluminium présent dans l'eau potable (WETTSTEIN et coll., 1991). La raison de cette apparente absence de relation n'a pas été recherchée, mais il se pourrait que cela soit dû à la présence de facteurs naturels protecteurs. Par exemple, lors d'une étude conduite en Ontario par FORBES et ses collègues (1991) sur une population d'hommes âgés de 77 ans, il a été établi que les personnes ne présentant pas des signes d'altération mentale sont celles résidant dans des aires géographiques où les

teneurs en aluminium dans l'eau potable sont relativement faibles et où les concentrations du fluor sont relativement élevées. Cette étude suggère donc le rôle protecteur du fluor contre un effet toxique de l'aluminium. Birchall et Chappell (1989) avancent que le silicium peut aussi protéger contre la neurotoxicité de l'aluminium, et peut être donc un facteur confondant dans les études épidémiologiques qui réduiraient le risque estimé.

L'eau potable ne contribue que pour une fraction minime (10%) (EDWARDSON et coll., 1991) de la quantité totale d'aluminium ingérée. Il est possible que la force de l'association soit plus grande si cette quantité ingérée provenant de toutes les sources et les formes précises de l'aluminium étaient adéquatement mesurées. Néanmoins, le risque relatif 1.42 à 4.53, pour la MA provenant des fortes teneurs d'aluminium dans l'eau potable, est du même ordre de grandeur que le risque évalué pour le cancer de poumons provenant de la fumée secondaire du tabac.

#### 5.2.2 Constance

Bien que des problèmes analytiques restent, des niveaux élevés d'aluminium dans le cerveau des alzheimeriens ont été rapportés par au moins dix laboratoires utilisant six différentes techniques analytiques, sur des tissus obtenus des diverses localités situées dans quatre continents (MCLACHLAN, 1986), et ceci paraît avoir donné un verdict uniforme.

#### 5.2.3 Spécificité

Une forte teneur en aluminium dans le cerveau survient après une longue insuffisance rénale, nécessitant une dialyse. Toutefois, l'aluminium ne s'accumule pas dans les maladies encéphaliques autres que la MA (TRAUB et coll., 1981). Des études épidémiologiques indiquent que plusieurs autres désordres neurologiques, comme l'épilepsie, le parkinsonisme, la sclérose latérale amyotrophique et certains troubles psychiatriques, ne sont pas associés avec l'augmentation des concentrations d'aluminium dans l'eau potable.

#### 5.2.4 Séquence temporelle

L'être humain est exposé à l'aluminium toute sa vie et il n'y a pas de méthode connue de détection lorsque des niveaux d'aluminium deviennent élevés dans le cerveau de l'individu en vie. Pour que l'aluminium devienne un facteur de risque pour la MA, il faudrait aussi bien supposer que la barrière hémato-encéphalique devienne très tôt défectueuse et/ou que l'aluminium soit un facteur contribuant au déclenchement des facteurs étiologiques «causals» responsables de

la maladie. La première hypothèse est favorisée pour plusieurs raisons. Dans les noyaux cellulaires d'un tissu du lobe temporel du cerveau, le contenu moyen en aluminium des dinucléosomes est de 518 µg d'aluminium par gramme d'ADN (âge moyen=79, n=7), comparé à 2850 µg d'aluminium par gramme d'ADN des lobes temporaux des alzheimeriens (âge moyen=79.8, 16 cerveaux, P=0.0001) (LUKIW et coll., 1991).

Les personnes âgées, non-alzheimeriennes, n'accumulent pas avec l'âge l'aluminium dans le compartiment intranucléaire mentionné ci-dessus. Ainsi, il n'y a pas d'évidence que l'accumulation de l'aluminium dans l'ADN précède le développement de la MA. En outre, la conclusion de McDERMOTT et coll. (1979), suggérant que l'aluminium s'accumule avec l'âge dans le cerveau, est erronée. En effet, leurs échantillons «témoins» incluaient des cerveaux avec des dégénérescences neurofibrillaires typiques à la MA et représentaient probablement des cas précliniques de la MA (McLACHLAN et coll., 1980). Néanmoins, l'observation que des cultures de tissus de neurones humains traités à l'aluminium développent des altérations caractéristiques des dégénérescences neurofibrillaires (DNF) typiques de la MA suggère que l'aluminium agit en premier dans le développement de ces lésions histologiques (GUY et coll., 1991).

#### 5.2.5 Gradient biologique

Un gradient net de dose-réponse a été observé dans les études épidémiologiques norvégiennes (VOGT, 1986; FLATEN, 1990) et canadiennes (NERI et HEWITT, 1991).

#### 5.2.6 Plausibilité biologique

La MA apparaît à travers le monde, chez toutes les populations qui survivent jusqu'à l'âge de risque. Il est toutefois plausible qu'un agent environnemental toxique commun contribue au développement dégénératif de la MA.

Au niveau de la chimie, l'aluminium affecte plusieurs enzymes et biomolécules en rapport avec l'ADN; il est toxique pour plusieurs espèces par divers moyens d'exposition; et il est présent dans beaucoup de structures subcellulaires. L'aluminium altère aussi l'activité des protéines kinases et il en résulte une phosphorylation anormale des protéines cytosquelettiques qui peuvent être importantes dans la formation des DNF caractéristiques de la MA.

### 5.2.7 Cohérence

Lors de l'injection intracrânienne d'une dose létale d'aluminium à des animaux, il est constaté que la progression des signes neurologiques est semblable à celle connue dans la MA. Cependant, le temps de progression est lent. En effet, le cours clinique du modèle expérimental se rapproche plus de la MA que de l'encéphalopathie de dialyse (KRISHNAN et CRAPPER, 1985). Après l'injection d'aluminium, le chat et le lapin restent asymptomatiques pendant sept à quinze jours. Le chat est le premier à montrer des signes de perte de mémoire, puis des difficultés de mouvement, tout comme, chez les victimes de la MA, et, enfin, des complications cérébrales qui provoquent la mort en moins de 28 jours (FORAND, 1986; KRISHNAN, 1988).

Ainsi, l'aluminium induit-il des déficits de la mémoire et du comportement, similaires en caractère et en séquence avec ceux trouvés dans l'évolution de la MA, sauf que le temps de progression est plus court.

### 5.2.8 Intervention expérimentale

Un essai de traitement, utilisant un agent chélateur de l'aluminium (la desferioxamine), retarde la progression de la MA (MCLACHLAN et coll., 1991). En effet, cette expérience démontre que l'aluminium est le seul métal trivalent susceptible d'être retiré du cerveau après un traitement prolongé. Cet essai clinique vient ainsi soutenir fermement la conclusion selon laquelle l'aluminium est un facteur important dans la série complexe d'événements associés à la MA.

## 5.3 **Conclusion partielle**

Il ressort de cette confrontation qu'il existe bel et bien un lien entre la concentration d'aluminium dans l'eau potable et la MA. Toutefois, plusieurs points restent encore mystérieux : éléments de preuve divergents; impossibilité d'induire des changements du même type dans le cerveau d'animaux de laboratoire exposés à l'aluminium; absence de changements de type Alzheimer dans le cerveau de patients souffrant d'encéphalopathie des dialysés, absence, dans certaines études, d'une accumulation d'aluminium dans les tissus cérébraux de personnes atteintes de la maladie.

Le rôle de l'aluminium n'est pas encore clairement défini. Selon l'étiologie de la maladie d'Alzheimer, il est très improbable que la présence d'aluminium

dans l'eau potable soit le seul facteur important de la maladie. Il semble qu'il existe plutôt des interactions complexes au sein desquelles l'aluminium ne serait qu'un facteur «accélérateur».

## CONCLUSION

Les observations et analyses faites au cours de la présente étude suggèrent les conclusions suivantes:

1) L'eau de robinet contient des quantités d'aluminium pouvant dépasser 12 mg/L. Ces concentrations d'aluminium résiduelles dans l'eau potable dépendent du temps, de facteurs climatiques et de la quantité de coagulant à base d'aluminium utilisée.

2) La responsabilité de l'aluminium a été démontrée par la constatation de taux anormalement élevés de ce métal dans le sang, le liquide céphalo-rachidien, le dialysat et l'encéphale des malades. Ainsi, par exemple, le cerveau d'un individu souffrant de la maladie d'Alzheimer contient des points focaux où la concentration d'aluminium est significativement plus élevée (4 mg/kg de poids sec) que la normale (2 mg/kg de poids sec). Il existerait donc une faille dans le mécanisme de défense de l'organisme face à la neurotoxicité de l'aluminium.

3) La maladie d'Alzheimer (MA) est une démence neurodégénérative fréquente chez les personnes de 65 ans et plus. Elle a pour signe cardinal la présence de troubles cognitifs prenant place insidieusement dans l'évolution de la maladie. Cette démence est histologiquement caractérisée par la présence intra-cérébrale de plaques séniles et de dépôts neurofibrillaires. La MA n'est pas seulement un problème biologique, mais aussi de santé publique, d'autant plus qu'il n'y a pas encore de traitement connu pour arrêter ou prévenir cette terrible maladie. La population a donc raison de s'inquiéter de la présence de l'aluminium dans l'eau potable en rapport avec la MA.

4) Des études épidémiologiques ont montré un lien entre le curieux mariage de l'aluminium présent dans l'eau potable et la MA. Mais la faiblesse du modèle et les imperfections méthodologiques rencontrées dans ces études rendent difficile l'élaboration d'une conclusion définitive. Ces études restent donc à être confirmées par d'autres qui utiliseront une méthodologie plus rigoureuse. Parce que cette question n'a pas encore été clairement résolue à ce jour, des mesures préventives doivent toutefois être envisagées.



Les données actuelles ne permettant pas de diminuer avec certitude la possibilité d'une association aluminium (eau potable)-Alzheimer, l'auteur fait les recommandations suivantes:

1) Le phénomène des pluies acides et les rejets des alumineries devraient retenir plus d'intérêt par un contrôle régulier de la prise d'eau. De même, un suivi détaillé de l'évolution des teneurs en aluminium à travers les différentes unités de traitement de l'eau devrait être instauré.

2) En attendant de trouver une solution aux risques environnementaux et toxicologiques potentiels, l'utilisation des coagulants à base d'aluminium devrait se faire avec soin et prudence.

3) Il serait plus opportun de respecter les recommandations européennes (niveau guide  $< 0.05$  mg/L ) et de suivre l'évolution de l'état des connaissances, que de préconiser une diminution prématurée ( $< 0.01$ mg/L) de la concentration d'aluminium dans l'eau potable.

4) Le public affiche un manque de crédibilité et de confiance envers les activités des producteurs d'eau. Une des façons les plus efficaces de rétablir une relation positive et solide serait que ces producteurs impliquent la population qu'ils desservent dans le processus de prise de décision.

5) Les données recueillies pourraient servir à l'élaboration d'études épidémiologiques futures, concentrées sur le perfectionnement de l'évaluation de l'exposition à l'aluminium, incluant la mesure des variables confondants possibles comme le silicium et le fluor; une chance pour les jeunes chercheurs qui se mêleront aux balbutiements d'une aventure dont la complexification est une certitude.

## RÉFÉRENCES

- ALFREY, A.C.(1989) Physiology of Al in Man, in Aluminium and Health : A critical review, Gitelman H.J. Editor, New York.
- ALFREY, A.C., FROMENT, D.C. (1990) Dialysis encephalopathy, in Aluminium and renal failure, De Broe and Coburn Editors, p. 249-257.
- ALLAIN, H., NEUMAN, E., WESNES, K., GANDON, J.-M., MALBEZIN, M., GUEZ, D. (1994) Évaluation de l'acceptabilité et de l'activité du traitement par le S12024-2 de 53 patients ayant une démence de type Alzheimer d'intensité modérée à sévère. Essai randomisé en double aveugle contre placebo sur 28 jours, dans Actualités sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés, Solal Éditeurs, p. 373-377.
- ALTMAN, J. (1986) Alzheimer's Disease : Problems, prospects, and perspectives Altman J. Editor , New York, 397 p.
- AMERICAN WATER WORKS ASSOCIATION (AWWA) (1995) L'aluminium dans l'eau potable et la maladie d'Alzheimer : un débat qui se poursuit, Vecteur Environnemental , Vol. 28, n° 6, p. 17-19.
- ARMSTRONG, R.A., ANDERSON, J., COWBURN, J.D., COX, J., BLAIR, J.A. (1992) Aluminium Administered in Drinking Water but not in Diet Influences Biopterin Metabolism in the Rodent , Biological Chemical Hoppe-Seyler, Vol. 373, p. 1075-1078.
- ASSOCIATION QUÉBÉCOISE DES TECHNIQUES DE L'ENVIRONNEMENT (AQTE) (1995) Répertoire 1995-1996 des produits et services, Les Publications AQTE, Montréal, 312 p.
- BILKEI-GORZO, A. (1993) Neurotoxic effet of enteral aluminium, Food Chemical Toxicology, Vol. 31, n° 5, p. 357-361.
- BIRCHALL, J.D., CHAPPELL, J.S. (April 1989) Aluminium, Water chemistry, and Alzheimer's disease, The Lancet, p. 953.
- BOSISIO, M. (Avril 1988) Recherche de l'aluminium dans l'eau potable de Laval et de Montréal (Québec) à la lumière de ses effets potentiels sur la santé, Mémoire de Maîtrise, École Polytechnique de Montréal, 73 p.
- BOUATTOR, H. (Avril 1990) Recherche de l'aluminium dans l'eau potable de la ville de Montréal, Mémoire de Maîtrise, École Polytechnique de Montréal, 59 p.
- BOURDON, R., DRUEKE, T., PETIT, L. (1986) Aluminium : Pathologie, biochimie, exploration, dans Cahiers de Toxicologie Clinique et Expérimentale Les Éditions Alexandre Lacassagne, Lyon, 92 p.

- BRIÈRE, F.G., DESJARDINS, R., BLANCHARD, B. (1989) Problématique de l'aluminium dans l'eau potable, Sciences et Techniques de l'Eau, Vol. 22, n° 4, p. 293-295.
- BRION, J.-P., DUYCKAERTS, C. (1991) Neuropathologie, dans *Maladie d'Alzheimer et autres démences*, Flammarion, Paris, p. 122-138.
- BUÉE, L., LEVEUGLE, B., DING, W., FILLIT, H., DELACOURTE, A. (1994) *Maladie d'Alzheimer : Les protéoglycannes, co-facteurs de l'amyloïdogenèse*, dans *Actualités sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés*, Solal Éditeurs, Marseille, p.111-114.
- BUÉE-SCHERRER, V., VERMERSCH, P., CONDAMINES, O., MOURTON-GILLES, CH., PAU, B., DESTÉE, A., LEYS, D., PETIT, H., DELACOURTE, A. (1994) Diagnostic de la maladie d'Alzheimer à partir de biopsies de patients présentant une démence atypique : Intérêt de l'approche biochimique, dans *Actualités sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés*, Solal Éditeurs, Marseille, p.105-110.
- BUYS, S.S., KUSHNER, J.P. (1989) Hematologic effects of aluminium toxicity, in *Aluminium and health : A critical review*, Gitelman H.J. Editor, New York, p. 235-256.
- CLÉMENT, M., SEUX, R., MOUSSA, B. ( 1983) Étude des facteurs déterminant la fuite en aluminium dans les eaux d'alimentation préparées à partir d'eaux clarifiées par des sels de ce métal, Tribune du Cebedeau, Vol. 36, n° 480, p. 469-481.
- COBURN, J.W., GOODMAN, W.G. (1990) Risk factors for aluminium toxicity and its prevention, in *Aluminium and renal failure*, De Broe and Coburn Editors, Los Angeles, p. 345-367.
- CRAPPER McLACHLAN, D.R., KRUCK, T.P., LUKIW, W.J., KRISHNAN, S.S. (1991) Would decreased aluminium ingestion reduce the incidence of Alzheimer's disease ?, Canadian Medical Association Journal, Vol. 145, n° 7, p. 793-804.
- CRAPPER McLACHLAN, D.R. (1994) Aluminium and Alzheimer's disease, Canadian Medical Association Journal, Vol. 151, n° 3, p. 268-269.
- DASTOOR, D.P., GENDRON, C.E., LEVINE, N.B. (1989) Faire face à domicile à la démence sénile, p.3, dans *Vieillesse, société et démence*, ACFAS, Montréal, 187 p.
- DAVENPORT, A., GOODALL, R. (May 1992) Aluminium and dementia, The Lancet, Vol. 339, p. 1235-1236.
- DEGREMONT (1989) *Mémento technique de l'eau*, Paris, neuvième édition, 1459 p.

- DESJARDINS, R. (1988) Le traitement des eaux, Édition de l'École Polytechnique de Montréal, deuxième édition revue, Montréal, 304 p.
- DE PAEPE, A., MONTIEL, A., LEROY, P., WELTE, B. (1981) Réduction de l'aluminium résiduel dans l'eau de consommation. Remplacement du sulfate d'aluminium par le chlorosulfate ferrique, Journal Français d'Hydrologie, Vol. 12, Fasc. 3, n° 36, p. 285-319.
- DE WALS, P. (1994) Accident à l'usine Nidoxie : Module d'auto-apprentissage des méthodes épidémiologiques pour l'étude des effets de santé d'un épisode de pollution de l'environnement, Notes de cours de Problématiques de santé environnementale, 27 p.
- DONNET, A., FONCIN, J.-F., HABIB, M. (1991) Démence et vieillissement cérébral : Évolution des concepts de l'antiquité à nos jours, dans Démences et syndromes démentiels : Approche neuropsychologique, Masson, Paris, p. 1-13
- DOURNAUD, P., GAUTRON, J.P., PATTOU, E., BONIS, N., MESTRE, N., PETTER A., KORDON, C., EPELBAUM, J. (1994) Évolutions liées à l'âge des concentrations cérébrales de choline acétyltransférase et de somatostatine chez un primate lémurien (*Microcebus murinus*), dans Actualités sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés, Solal Éditeurs, Marseille, p.147-153.
- DRISCOLL, C.T., LETTERMAN, R.D. (1988) Chemistry and fate of Al (III) in treated drinking Water, Journal of Environmental Engineering, Vol. 114, n° 1, p. 21-37.
- DRISCOLL, C.T., SCHECHER, W.D. (1989) Aqueous chemistry of aluminium, in Aluminium and health : A critical review, Gitelman H.J. Editor, New York, p. 27-65.
- DRÜEKE, T.B. (1990) Other clinical syndromes associated with aluminium : Microcytic anemia, joint pain, severe infections, liver dysfunction, in Aluminium and renal failure, De Broe and Coburn Editors, Los Angeles, p.259-265.
- EDWARDS, A.J. (1993) Dementia, Plenum Press, New York, 300 p.
- EDWARDSON, J.A., FERRIER, I.N., McARTHUR, F.K., McKEITH, I.G., McLAUGHLIN, I., MORRIS, C.M., MOUNTFORT, S.A., OAKLEY, A.E., TAYLOR, G.A., WARD, M.K., CANDY, J.M (1991) Alzheimer's disease and the aluminium hypothesis, in Aluminium in chemistry biology and medecine, Verona & Raven Press, New York, p. 85-96.
- ELINDER, C.G., SJÖGREN, B. (1990) Occupational exposure to aluminium and its compounds and their health effects, in Aluminium and renal failure, De Broe and Coburn Editors, Los Angeles, p. 275-285.
- ENVIRONNEMENT CANADA (1991) Recommandations pour la qualité de l'eau au Canada , Mise à jour (avril 1991), Division des recommandations pour la qualité de l'environnement, Ottawa.

- EPELBAUM, J., LAMOUR, Y. (1990), La maladie d'Alzheimer, La Recherche, Vol. 21, n° 218, p.151-159.
- FLATEN, T.P. (1987) An investigation of the chemical composition of Norwegian drinking Water and its possible relationships with the epidemiology of some diseases, Thesis no 51, Institutt for Norganisk Kjemi, Norges Tekniske Hogskole, Trondheim.
- FLATEN, T.P. (1990) Geographical relation between Al in drinking Water and death rates with dementia, Parkinson's disease, and ALS in Norway, Environmental Geochemical Health, Vol. 12, p. 152-167.
- FORAND, C. (Septembre 1986) De l'aluminium dans la tête, Québec Science, p. 9-10.
- FORBES, W.F., HAYWARD, L.M., AGWANI, N. (December 1991) Dementia, aluminium, and fluoride, The Lancet, Vol. 338, p. 1592-1593.
- FORBES, W.F., GENTLEMAN, J.F. (1994) Aluminium and Alzheimer's disease, Canadian Medical Association Journal, Vol. 151, n° 3, p. 270.
- FRATIGLIONI, L. Epidemiology of Alzheimer's disease : Issues of etiology and validity, Acta Neurologica Scandinavica, Supplementum, Vol. 87, n° 145, 70 p.
- FRIGARD, B., VERMERSCH, P., DAVID, J.Ph., FALLET-BIANCO, C., DELACOURTE, A. (1994) Quantification de la dégénérescence neurofibrillaire dans une population normale âgée, dans Actualités sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés, Solal Éditeurs, Marseille, p. 69-76.
- GALLE, P. (1986) La toxicité de l'aluminium, La Recherche, Vol. 17, n° 178, p.766-775.
- GOODMAN, W.G. (1990) Pathophysiologic mechanisms of aluminium toxicity: Aluminium induces bone disease, in Aluminium and renal failure, De Broe and Coburn Editors, Los Angeles, p. 87-108.
- GUY, S.P., JONES, D., MANN, D.M.A., ITZHAKI, R.F. (1991) Human neuroblastoma cells treated with aluminium express an epitope associated with Alzheimer's disease neurofibrillary tangles, Neuroscience Letter, Vol. 121, p. 166-168.
- GREGER, J.L., GOETZ, W., SULLIVAN, D. (1985) Aluminium levels in foods cooked and stored in aluminium pans, trays and foil, Journal of Food Protection, Vol. 48., p. 772-777.
- HEM, J.D. (1986) Geochemistry and aqueous chemistry of aluminium, Kidney International, Vol. 29, Supplement 18, n° 23.
- HENDERSON, A.S. (1993) Alzheimer's disease in its epidemiological context, Acta Neurologica Scandinavica, Supplement no 149, p. 1-3.

- HILL, A.B. (1965) The environment and disease : Association or causation?, The Royal Society of Medecine, Vol. 58, p. 295-300.
- HOUEL, N. (1984) Micropolluants minéraux présents dans les eaux brutes destinées à la fabrication d'eau potable,
- JOANETTE, Y., SKA, B., POISSANT, A., GIROUX, F. (1994) Vers une multiplicité des profils des atteintes cognitives dans la démence de type Alzheimer, dans Actualités sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés, Solal Éditeurs, Marseille, p. 229-233.
- JOHNSTONE, T. (1992) Aluminium and Alzheimer's disease, Canadian Medical Association Journal, Vol. 146, n° 4, p.431-432.
- JOLICOEUR, C., HAASE, D. (1989) Les aluns basiques dans le traitement physico-chimique de l'eau : Survol de leurs propriétés et évolution récente, Sciences et Techniques de l'Eau, Vol. 22, n° 1, p. 31-46.
- JORM, A.F. (1987) A guide to the understanding of Alzheimer's disease and related disorders, New York University Press, New York, 158 p.
- JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDECINE (1992) Alzheimer's disease and the environnement, Vol. 85, p. 69-70.
- KERR, D.N.S., WARD, M.K. (1988) Aluminium intoxication : history of its clinical recognition and management, in Metal ions in biological systems, Vol. 24 : Aluminium and its role in biology, Marcel Dekker, New York, p. 217-258.
- KRAUS, A.S., FORBES, W.F. (1992) Aluminium, fluoride and the prevention of Alzheimer's disease, Canadian Journal of Public Health, Vol. 83, n° 2, p. 97-100.
- KRISHNAN, S.S., CRAPPER MCLACHLAN, D.R. (1985) Aluminium : Is it toxic to the humain brain ?, The Science of the Total Environment, Vol. 41, p. 203-205.
- KRISHNAN, S. (March 1988) The case against aluminium, Canadian Research, p.33-35.
- LE PETIT LAROUSSE ILLUSTRÉ (1995), Larousse, Paris, 1777 p.
- LEHÉRICY, S., DEWEER, B., PILLON, B., BAULAC, M., CHIRAS, J., MARSAULT, C., AGID, Y., DUBOIS, B. (1994), Analyse volumétrique en IRM des formations hippocampiques au stade précoce de la maladie d'Alzheimer : Corrélations avec les performances mnésiques, dans Actualités sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés, Solal Editeurs, Marseille, p. 311-315.
- LEIBFRIED, R.T., SHARPE, W.E., DEWALLE, D.R. (March 1984) The effects of acid precipitation runoff on source Water quality, Journal of the American Water Works Association, p. 50-53.

- LETTERMAN, R.D., DRISCOLL, C.T. (1988) Survey of residual aluminium in filtered Water, Journal of the American Water Works Association, Vol. 80, n° 4, p. 154-158.
- LEVALLOIS, P. (1995) Aluminium and Alzheimer's disease, Canadian Medical Association Journal, Vol. 152, n° 4, p. 467-468.
- LUKIW, W.J., KRISHNAN, B., WONG, L., KRUCK, T.P.A., BERGERON, C., McLACHLAN, D.R.C. (1991) Nuclear compartmentalization of aluminium in Alzheimer's Disease, Neurobiology of Aging, Vol. 13, p. 115-121.
- MACE, N.L et RABINS, P.V. (1991) The 36-Hour Day, Johns Hopkins University Press, 253 p.
- MALLEVIALLE, J., CHAMBOLLE, T. (1990) La qualité de l'eau, La Recherche, Vol. 21, n° 221, p. 598-606.
- MARTIN, R.B. (1990), Chemistry of aluminium, in Aluminium and renal failure, De Broe and Coburn Editors, Los Angeles, p. 7-26.
- MARTYN, C.N., OSMOND, C., EDWARDSON, J.A., BARKER, D.J., HARRIS, E.C., LACEY, R.F. (January 1989) Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking Water, The Lancet, p.59-62.
- MAX, W. (1993) The economic impact of Alzheimer's disease, in Neuroscience and socioeconomic challenge of Alzheimer's disease, Neurology, Vol. 43, n° 8, Supplement 4, p. 6-10.
- McDERMOTT, J.R., SMITH, A.I., IQBAL, K., WISNIEWSKI, H.M. (1979) Brain aluminium in aging and Alzheimer's disease, Neurology, Vol. 29, p. 809-814.
- McLACHLAN, D.R.C., KRISHNAN, S.S., QUITTKAT, S., DE BONI, U. (1980) Brain aluminium in Alzheimer's disease, Neurotoxicology, Vol. 1, n° 4, p. 25-32.
- McLACHLAN, D.R.C. (1986) Aluminium and Alzheimer's disease, Neurobiology of Aging, Vol.7, p. 525-532.
- McKHANN, G., DRACHMAN, D., FOLSTEIN, M. (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease, Neurology, Vol. 34, p. 939-944.
- MICHEL, P., COMMENGES, D., DARTIGUES, J.F., GAGNON, M. (1991) Study of the relationship between Alzheimer's disease and Al in drinking Water, Neurobiology of Aging, Vol. 11, p. 264.
- MICHEL, B., ODDOZE, C., GASTAUT, J.L., BONGRAND, P., CAPO, C., MEGE, J.L. (1994) Maladie d'Alzheimer : Des cytokines pro-inflammatoires

(IL-6 et TNFo sont-elles présentes dans le liquide céphalo-rachidien ?, dans Actualités sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés, Solal Éditeurs, Marseille, p. 129-131.

MILETTE, G.A., BOSISIO, M. (1989) Étude comparative des performances de deux coagulants : Le sulfate d'aluminium (alun) et le polyaluminium-silicate-sulfate (PASS), Sciences et Techniques de l'eau, Vol. 22, n° 4, p.325-331.

MILLER, R.G., KOPFLER, F.C., KELTY, K.C., STOBBER, J.A., ULMER, N.S. (1984) The occurrence of aluminium in drinking Water, Journal of the American Water Works Association, Vol. 76, n° 1, p. 84-91.

MONTEAGUDO, F.S.E., CASSIDY, M.J.D., FOLB, P.I. (1989) Recent developments in aluminium toxicology, Medical Toxicology, Vol. 4, p. 1-16.

MORRIS, J.K., KNOCKE, W.R. (1984) Temperature effects on the use of metal - ion coagulants for Water treatment, Journal of The American Water Works Association, Vol. 76, n° 3, p. 74-79.

MUNOZ, D.G. (1994) Aluminium and Alzheimer's disease, Canadian Medical Association Journal, Vol. 151, n° 3, p. 268.

NDABIGENGESERE, A.. (Mai 1995) Étude du mécanisme et optimisation de la coagulation - floculation de l'eau avec le *Moringa oleifera*, Thèse de doctorat, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, 202 p.

NERI, L.C., HEWITT, D. (August 1991), Aluminium, Alzheimer's disease, and drinking Water, The Lancet, Vol. 338, p. 390.

OCTAVE, J.-N., (1994) Le précurseur du peptide amyloïde de la Maladie d'Alzheimer, dans Actualités sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés, Solal Éditeurs, Marseille, p. 29-36.

OUELLET, Y. (1992) La chimie et le risque environnemental, Chimiste, Vol. 7, n° 1, p.20-22.

PELLETIER, F. (1989) Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur la maladie d'Alzheimer... et n'avez jamais osé demander, Éditions des Sables Enr., Sainte-agathe-des-Monts (Québec), 73 p.

PENNINGTON, J.A., JONES, J.W. (1989) Dietary intake of aluminium, in Aluminium and health : A critical review, Gitelman H.J. Editor, New York, p. 67-100.

PUEL, M., DÉMONET, J.-F., OUSSET, P.-J., RASCOL, O. (1991) La maladie d'Alzheimer, dans Démences et syndromes démentiels : Approche neuropsychologique, Masson, Paris, p. 45-60.

QURESHI, N., MALMBERG, R.H. (1985) Reducing aluminium residuals in finished Water, Journal of the American Water Works Association, Vol. 77, n° 10, p. 101-108.



- REIBER, S., KUKULL, W., STANDISH-LEE, P. (May 1995) Drinking Water aluminium and bioavailability, Journal of the American Water Works Association, p. 86-100.
- RICHARD, J., CONSTANTINIDIS, J., BOURAS, C. (1988) La maladie d'Alzheimer, Presses Universitaires de France, Vendôme, 126 p.
- RIFAT, S.L., EASTWOOD, M.R., CRAPPER McLACHLAN, D.R., COREY, P.N. (1990) Effect of exposure of miners to aluminium powder, Lancet, Vol. 336, p. 1162-1165.
- ROSS, M. (1994) Many questions but no clear answers on link between aluminium, Alzheimer's disease, Canadian Medical Association Journal, Vol. 150, n° 1, p. 68-69.
- SANTÉ CANADA (1995) L'aluminium dans l'eau potable et ses effets sur la santé humaine, Actualités, Publications Santé Canada, Ottawa, 5 p.
- SAUTIÈRE, P.E., WALLOIS, L., CAILLET-BOUDIN, M.L., WATTEZ, A., COCQUERELLE, C., BAILLEUL, B., DELACOURTE, A. (1994) Un modèle cellulaire pour l'étude de la formation des protéines Tau pathologiques de type Alzheimer, dans Actualités sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés, Solal Éditeurs, Marseille, p. 171-174.
- SCHABAS, R., SMITH, L. (1993) Aluminium and Alzheimer's disease, Canadian Medical Association Journal, Vol. 149, n° 11, p. 1631.
- SHERRARD, D. (1990) Aluminium induced bone disease : Clinical features, in Aluminium and renal failure, De Broe and Coburn Editors, Los Angeles, p. 231-240.
- SIGNORET, J-L. (1991) Étiologie, dans Maladie d'Alzheimer et autres démences, Flammarion, Paris, p. 197 - 202.
- SIMPSON, A.M., HATTON, W., BROCKBANK, M. (1988) Aluminium, its use and control, in potable Water, Environmental Technology Letters, Vol. 9, p. 907-916.
- SOCIÉTÉ ALZHEIMER DU CANADA (Octobre 1995) Recherche (Prospectus), p. 4.
- SPINK, D. (1992) Aluminium and Alzheimer's disease, Canadian Medical Association Journal, Vol. 146, n° 4, p. 431.
- TABATON, M. (1994) Research advances in the biology of Alzheimer's disease, in Alzheimer's disease update, Clinics in Geriatric Medicine, Vol. 10, n° 2, p. 249-261.
- TARDAT-HENRY, M. (1989) Évolution des dérivés de l'aluminium utilisés comme agents coagulants, Sciences et Techniques de l'Eau, Vol. 22, n° 4, p. 297-304.

- TCHOBANOGLOUS, G., SCHROEDER, E. (1985) Water Quality, Menlo Park, Addison-Wesley Publishing Company, 768 p.
- THÉRIAULT, G., CORDIER, S., TREMBLAY, C., GINGRAS, S. (April 1984) Bladder cancer in the aluminium industry, The Lancet, p. 947-950.
- THOMAS, P., PESCE, A., CASSUTO, J.-P. (1989) Maladie d'Alzheimer Masson, Paris, 104 p.
- TRAUB, G.A., RAINS, T.C., GARRUTO, R.M., GAJDUSEK, D.C., GIBBS, C.J. (1981) Brain destruction alone does not elevate brain aluminium, Neurology, Vol. 31, p. 986-990.
- TREMBLAY, C. (1994) Analyse des problématiques en santé environnementale, Notes de cours de Problématiques en santé environnementale, Sherbrooke, 23 p.
- VAN DE VYVER, F.L., D'HAESE, P.C., DE BROE, M.E. (1990) The metabolism of aluminium, in Aluminium and renal failure, De Broe and Coburn Editors, Los Angeles, p. 27-39.
- VAN DER VOET, G.B., DE WOLFF, F.A., (1986) Intestinal absorption of aluminium in rats. Effect of intraluminal pH and aluminium concentrations, Journal of Applied Toxicology, Vol. 6, p. 37.
- VISSER, W.J. (1990) Aluminium induced bone disease : Histology, in Aluminium and renal failure, De Broe and Coburn Editors, Los Angeles, p. 241-247.
- VOGT, T. (1986) Water quality and health - study of a possible relationship between aluminium in drinking Water and dementia [abstr] (Sosiale og økonomiske studier 61), Central Bureau of Statistics of Norway, Oslo.
- WHALLEY, L.J., MCGONIGAL, G., THOMAS, B. (May 1992) Aluminium and dementia, The Lancet, Vol. 339, p. 1235-1236.
- WISNIEWSKI, H.M., MORETZ, R.C., IQBAL, K. (1986) No evidence for aluminium in etiology and pathogenesis of Alzheimer's disease, Neurobiology of Aging, Vol. 7, p. 532-535.
- WISNIEWSKI, H.M., STURMAN, J.A. (1989) Neurotoxicity of aluminium, in Aluminium and health : A critical review, Gitelman H.J. Editor, New York, p. 125-165.
- WETTSTEIN, A., AEPPLI, J., GAUTSCHI, K., PETERS, M. (1991) Failure to find a relationship between mnemonic skills of octogenarians and aluminium in drinking Water, International Archives Occup. Environmental Health, Vol. 63, p. 97-103.